

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
(Professeur P. TEISSIER)

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 352

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN BOURGEOIS

Né le 29 Décembre 1894, à Constantine
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

LA

Sérothérapie Anti-Scarlatineuse

Président : M. P. TEISSIER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie} ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1929

LA SEROTHÉRAPIE
ANTI - SCARLATINEUSE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES
(Professeur P. TEISSIER)

ANNÉE 1929
—

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

JEAN BOURGEOIS

Né le 29 Décembre 1894, à Constantine

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

LA

Sérothérapie Anti-Scarlatineuse

Président : M. P. TEISSIER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie} ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....
Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale.....
Physiologie
Physique médicale
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique
Histologie.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène et médecine préventive.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance.....
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies
de l'encéphale.....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....

Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la tuberculose.....
Professeur sans chaire.....

MM.

M. VILLARET..
ROUVIÈRE.
CUNÉO.
ROGER.
STROHL.
DESGREZ.
LEMIERRE.
BRUMPT.
Marcel LABBÉ..
SICARD.
LECÈNE.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
LOEPER.
TANON
BALTHAZARD..
MÉNÉTRIÉR.
RATHERY.

CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.
WIDAL.
MARFAN.
NOBECOURT..

H. CLAUDE.
JEANSELME..
GUILLAIN.
TEISSIER.
DELBET.
HARTMANN..
LEJARS.
GOSSET.

TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE..
BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBRÉDANNE..
VAQUEZ.
SEBILEAU.
DUVAL.
SERGENT.
L. BERNARD..
BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN..... Pathologie médicale.
 BASSET..... Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN Pathologie médicale.
 BINET..... Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ..... Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHIRAY..... Pathologie médicale.
 CLERC..... Pathologie médicale.
 DEBRÉ..... Hygiène.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT... Pathologie médicale.
 DUVOIR..... Médecine légale.
 ÉCALLE..... Obstétrique.
 FIESSINGER... Pathologie médicale.
 GARNIER..... Pathologie expériment.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER. Urologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.

MM.

HUTINEL Pathologie médicale.
 JOYEUX..... Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie.
 LEVY-SOLAL.. Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 LHERMITTE... Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU..... Pathologie chirurgicale.
 METZGER..... Obstétrique.
 MONDOR..... Pathologie chirurgicale.
 MOURE..... Pathologie chirurgicale.
 MULON..... Histologie.
 PHILIBERT... Bactériologie.
 QUÉNU..... Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils... Physiologie.
 SÉZARY..... Dermatologie et syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE..... Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET Pharmacologie
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX..... Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE... Parasitologie.
 RETTERER..... Histologie.
 ZIMMERN..... Physique

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

ALGLAVE..... Clinique chirurgicale.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
GOUGEROT... Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
LE LORIER.... Clinique obstétricale.

MM.

LEREBoullet.. Clinique médicale in-
fantile.
LÉRI..... Clinique médicale.
MOCQUOT..... Clinique chirurgicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ... Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	
CHAILLET-BERT.....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD.....	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA MÈRE.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur PIERRE TEISSIER,

Professeur de Clinique des maladies infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine

Hommage de ma profonde reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

EXTERNAT

- 1921 M. le Docteur VEAU.
1922 M. le Docteur LORTAT-JACOB.

INTERNAT PROVISOIRE

- 1923 M. le Professeur Agrégé DEMELIN.
1924 M. le Docteur DUFOUR.

INTERNAT

- 1925 M. le Docteur PARMENTIER.
1926 M. le Professeur Pierre TEISSIER.
M. le Professeur Agrégé LAIGNEL-LAVASTINE.
1927 M. le Docteur LORTAT-JACOB.
1928 M. le Docteur DUFOUR.
M. le Docteur PAPILLON.

A M. le Professeur TANON.

A MM. HENRI BENARD, PAUL CHEVALLIER,
GASTINEL, Professeurs agrégés.

A MM. les Docteurs ETIENNE MAY, médecin des
Hôpitaux ; J. REILLY, Chef de Laboratoire de l'Hôpital
Claude Bernard.

A MM. BOPPE, GAUDARD d'ALLAINES, Chirur-
giens des Hôpitaux ; HENRI VIGNES, PORTES, Accou-
cheurs des Hôpitaux.

A mon Maître M. le Docteur HENRI DUFOUR,

Médecin de l'Hôpital Broussais

*Hommage de mes sentiments très
respectueux et reconnaissants pour
le bienveillant intérêt qu'il m'a si
souvent témoigné.*

Au Docteur FLORENT COSTE,

Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a guidé dans l'élaboration
de ce travail. Témoignage de ma
vive gratitude et de mon amitié.*

INTRODUCTION

Une série d'observations de malades traités à la clinique des maladies infectieuses par le sérum anti-scarlatineux a été l'occasion de ce travail.

Préciser la nature de l'antitoxine scarlatineuse présente un double intérêt :

— intérêt pratique puisque le sérum est la seule arme dont nous disposions dans les formes malignes de la scarlatine ;

— intérêt biologique parce que la nature de l'antitoxine a été discutée, comme l'est la nature de la toxine scarlatineuse elle-même.

L'étude des sérums anti-scarlatineux expérimentaux et humains (sérum de convalescent) est donc d'un intérêt théorique de premier plan dans la discussion toujours ouverte sur la pathogénie de la scarlatine.

HISTORIQUE

Les premiers essais de sérothérapie dans la scarlatine remontent à 1895. C'est le sérum de convalescent qui fut employé le premier. Les initiateurs de la méthode Weizbacher et Blumenthal proposèrent ce mode de traitement pour les scarlatines graves. Depuis ce moment, le sérum de convalescent n'a cessé d'être l'objet de travaux nombreux (Reisz et Jungmann, Row, Koch, Langer, Heubner, Kling et Widfelt, Mironesco, Weissenbach, Weaver, Zingher, Bie, Larsen et Andersen, etc...) et ses propriétés thérapeutiques sont actuellement admises par tous. Récemment encore Bode a présenté un important travail en faveur de cette méthode ; nous signalons dès maintenant l'article de MM. Ciuca Graciunescu et Bahov sur lequel nous reviendrons, et qui affirment obtenir avec le sérum humain, des résultats supérieurs à ceux du sérum antitoxique expérimental.

L'hypothèse de la nature streptococcique de la scarlatine, soutenue en 1895 par A. Bergé, devait naturellement susciter des tentatives de sérothérapie antistreptococcique. Bien entendu, il n'était pas question à cette époque de la spécificité possible du streptocoque scarlatineux. Toujours est-il que le premier sérum monovalent de Marmorek, puis les sérums polyvalents de Marmorek et d'Aronson,

préparés avec des germes de toute provenance, ne donnèrent aucun résultat.

P. Moser, en 1902, tenta le premier de réaliser une sérothérapie spécifique. Les germes étaient prélevés dans les organes de sujets morts de scarlatine et les cultures injectées au cheval. Il obtint ainsi un sérum qui donna quelques succès (Von Pirquet, Moser et Escherich, von Bokay, Schick, etc...) mais qui fut bientôt abandonné parce que trop infidèle dans ses résultats : les échecs de ce sérum ne peuvent actuellement étonner beaucoup, puisque des travaux récents ont montré que les streptocoques des complications, ou du syndrome infectieux secondaire, sont souvent peu toxigènes.

Pendant plusieurs années, les sérums expérimentaux furent complètement délaissés. D'ailleurs l'origine streptococcique de la scarlatine semblait de moins en moins probable, et les travaux s'orientaient plutôt vers la recherche d'un virus filtrant.

Les recherches de G. F. et G. H. Dick, de Chicago, ont tout remis en question en introduisant la notion d'un streptocoque spécifique, défini par la production de la toxine scarlatineuse, toxine érythrogène, à laquelle correspond une antitoxine spécifique également. Ces notions étant admises, la théorie streptococcique perdait toute invraisemblance, et en particulier pouvait rendre compte de l'allure si spéciale de la scarlatine, maladie épidémique et immunisante, cyclique, si différente des autres streptococcies. La sérothérapie antiscarlatineuse devait être la principale acquisition pratique résultant de la découverte des Dick. D'une part, conséquence directe de

cette découverte, l'efficacité du sérum apportait d'autre part à l'hypothèse des auteurs américains un argument d'un très grand poids. Avant d'aborder l'étude du sérum, il est donc indispensable de rappeler les principaux articles de la théorie soutenue par ces auteurs sur le rôle du streptocoque dans la scarlatine.

LA THEORIE STREPTOCOCCIQUE

Cette théorie porte :

- 1°) sur le streptocoque scarlatin ;
- 2°) sur la toxine scarlatineuse ;
- 3°) sur l'antitoxine correspondante.

1. Le streptocoque scarlatin.

La notion d'un streptocoque scarlatin spécifique se fonde sur les arguments suivants :

a) Présence à peu près constante de streptocoque hémolytique en abondance dans la gorge des scarlatineux dès les premiersensemencements : le pourcentage des ensemencements positifs est d'autant plus élevé que l'examen est plus précoce.

C'est là un fait reconnu par tous les auteurs (Friedemann et Deicher, Von Zettmar, Sataka, Griffith, Johann, etc...).

b) Le streptocoque scarlatin est capable de reproduire expérimentalement la maladie chez l'homme réceptif.

Nous rappelons l'expérience princeps des Dick :

— Avec des cultures de streptocoques âgés de 4 jours, on badigeonne les amygdales et le pharynx de 5 volontaires :

Chez 3 d'entre eux, on n'obtient aucun résultat.

Le 4^e présente une angine avec fièvre sans éruption.

Le 5^e prend une scarlatine typique.

Pour s'assurer que la contamination était due au streptocoque, et non pas à un principe filtrant associé, on inocule à cinq autres volontaires le filtrat de la culture. Résultat négatif.

Or, plusieurs d'entre eux étaient réceptifs, car après cette expérience négative, on leur inocule la culture non chauffée : deux restent indemnes,

le 3^e contracte une angine sans fièvre ni éruption,

le 4^e contracte une angine avec fièvre sans éruption,

le 5^e contracte une scarlatine typique.

— Un streptocoque de gorge scarlatineuse, ne faisant pas fermenter la mannite, est inoculé à 2 volontaires.

Le premier de ces volontaires avait présenté une réaction négative au filtrat dilué du streptocoque précédent. Il reste indemne.

Le second de ces volontaires avait présenté une intradermo-réaction positive : Il contracte la scarlatine après une incubation de 48 heures.

Cette possibilité de reproduire la scarlatine en partant du streptocoque scarlatin a été confirmée par d'autres auteurs. MM. Ch. Nicolle, Conseil et Durand, par inoculation d'un streptocoque scarlatineux dans l'amygdale d'un volontaire, obtiennent la reproduction d'une scarlatine typique.

Le reproche principal qu'ont adressé aux Dick et à Ch. Nicolle les adversaires de la théorie streptococcique, est de s'être servis de streptocoques récemment isolés.

Dans l'hypothèse d'un virus filtrant associé, ce dernier pouvait subsister dans les cultures inoculées, et être la cause occulte des scarlatines conférées.

Il est de fait qu'avec un germe vieilli, les inoculations aboutissent à des échecs (Ciuca, Toyada).

c) La spécificité du streptocoque scarlatin peut encore être mise en évidence (d'après les auteurs américains) par des méthodes de laboratoires (agglutination, etc...).

Nous verrons que ce dernier point est très contestable.

2. La Toxine scarlatineuse.

Le streptocoque scarlatin est encore défini par la production d'une toxine spécifique responsable de la maladie, et qui permet de comprendre que la scarlatine diffère des autres streptococcies.

a) Il est possible en effet en injectant cette toxine à dose suffisante chez un sujet réceptif, de reproduire expérimentalement un syndrome clinique identique à la scarlatine : rash scarlatiniforme accompagné de signes généraux, fièvre, nausées, vomissements. On ne saurait trop souligner l'importance de cette expérience, qui tend à prouver que, même si la scarlatine est due à un virus filtrant, celui-ci ne joue le rôle que de virus associé, de virus introducteur, et que les manifestations cliniques de la scarlatine sont dues néanmoins à la toxine streptococcique.

Cette propriété due au filtrat streptococcique scarlatin est incontestable : elle est confirmée par tous les auteurs qui ont fait des essais de vaccination. Ils ont eu l'occasion

de l'observer accidentellement, par injection de doses trop fortes ou parce que certains sujets étaient trop réceptifs. (Dick, Zingher, Sparrow, Lindsay, Kundratiz, von Bokay, Deicher, etc...). Cette propriété paraît d'autre part assez spéciale au filtrat streptococcique et n'a guère été observée qu'avec lui. Certains érythèmes provoqués par la tuberculino-thérapie s'en rapprocheraient.

b) *Réaction de Dick*. — L'intradermo-réaction avec une dose déterminée de cette toxine aurait, en ce qui concerne la scarlatine, la même importance que la Réaction de Schick vis-à-vis de la diphtérie :

— Positive au début de la scarlatine elle deviendrait négative chez les convalescents.

— R. d. D. positive entraînerait la réceptivité, R. d. D. négative signifierait immunité vis-à-vis de la scarlatine.

3. L'antitoxine.

A la toxine scarlatineuse correspondrait une antitoxine qui existerait dans le sérum de convalescent et dans les sérums expérimentaux. Cette antitoxine pourrait être dosée par des procédés biologiques : extinction, neutralisation. Elle donnerait des résultats thérapeutiques.

**

Si toutes ces propositions avaient été confirmées elles eussent constitué un ensemble de preuves concluantes en faveur de la théorie streptococcique. Mais des critiques nombreuses se sont élevées au point que, au congrès de Koenigsberg, Friedemann et Deicher sont restés presque seuls à la défendre.

CRITIQUE DE LA THEORIE STREPTOCOCCIQUE

Les objections se sont multipliées visant surtout :

a) La spécificité du streptocoque scarlatin.

b) La toxine et la R. de Dick.

c) L'antitoxine.

a) Nous avons vu que la possibilité de reproduire l'affection avec le streptocoque scarlatin n'est pas un argument absolument probant : les inoculations ne réussissent qu'avec un germe frais, et un virus associé peut, dans ces conditions, demeurer accolé au streptocoque.

Mais ce sont surtout les techniques de laboratoire qui n'ont pas confirmé les propositions des auteurs américains. Il demeure acquis pour l'instant qu'aucune des réactions spéciales (agglutination, etc...) ne permet d'affirmer cette spécificité vis-à-vis des autres streptocoques érysipélateux, puerpéraux, etc. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette discussion à propos de la comparaison entre les sérums anti-streptococciques et anti-scarlatineux.

b) La toxine a fait également l'objet de contestations multiples.

Ces contestations portent sur sa nature même. S'agit-il vraiment d'une toxine ? Le filtrat streptococcique est thermostable, non nécrosant, inactif chez l'animal, tous caractères qui l'opposent à la toxine diphtérique par exemple.

Quant à la Réaction de Dick une critique attentive en réduit beaucoup la valeur.

On sait en effet qu'elle ne présente ni la précision, ni la fixité de la réaction de Schick.

Elle est sujette, chez un même sujet, à des variations importantes et inattendues, et presque tous les auteurs reconnaissent que, à côté de sujets à R. de D. stable, il en est à R. de D. instable, oscillant en dehors de toute influence appréciable, de l'état positif à l'état négatif.

On sait de plus que la valeur de la réaction comme test d'immunité est limitée. D'une manière générale la R. de D. positive va de pair avec la réceptivité et inversement. Mais les exceptions sont fréquentes : en particulier tout au début de la scarlatine, où la réaction devrait toujours être positive, on ne trouve que 30 à 90 % de résultats positifs suivant les auteurs. Elle ne fournit en somme que des résultats d'ensemble.

c) Quant au sérum on lui a reproché d'abord de ne pas agir (Ciuca) ensuite de n'être pas biologiquement un vrai sérum antitoxique (De Groër), discussion sur laquelle nous reviendrons.

..

Si maintenant nous examinons l'ensemble des arguments qui ont été invoqués pour ou contre la théorie streptococcique nous constatons que certains apparaissent comme très impressionnants :

— Il en est ainsi de la présence à peu près constante et très précoce du streptocoque scarlatin dans la gorge des malades.

— De même la possibilité de reproduire chez l'homme,

par injection de filtrat streptococcique, un syndrome à peu près identique à la scarlatine.

D'autres articles demeurent plus discutables, en particulier la reproduction expérimentale de la maladie à l'aide de streptocoques, qui apparaît comme vraisemblable mais insuffisamment démontrée.

Enfin il reste des parties très contestables comme celles qui visent la Réaction de Dick et la spécificité du streptocoque scarlatin.

Dans ce débat la preuve de l'existence d'une antitoxine spécifique, dans le sérum anti-scarlatineux, prend, par suite, une grande importance. Cette preuve fait disparaître une grande partie des objections opposées à la toxine scarlatineuse car « ce qui caractérise réellement le monde
« des toxines, c'est la faculté d'engendrer des antitoxines,
« c'est le pouvoir que possède le sérum de sujets immu-
« nisés de transmettre passivement la résistance spéci-
« fique même aux animaux les plus sensibles. » (Nicolle).

L'intérêt pratique et théorique de ce problème a suscité des travaux très nombreux, et dans tous les pays les publications se sont multipliées sur le sérum antiscarlatineux. La plupart lui sont favorables. D'autres contestent son efficacité (Ciuca, De Groër). En particulier certains auteurs se refusent à le considérer comme un véritable sérum antitoxique. Nous nous proposons de passer en revue les arguments qui ont été produits pour soutenir ces interprétations contradictoires, et d'examiner si l'expérimentation et la clinique apportent des éléments suffisants pour conclure.

Nous étudierons donc successivement :

I) Les propriétés biologiques de l'antitoxine.

II) Les résultats thérapeutiques obtenus à l'aide du sérum.

III) Ayant ainsi analysé les caractères qui définissent l'antitoxine nous tenterons de préciser quelle en est la nature exacte :

— S'agit-il d'une antitoxine vraie comparable à l'antitoxine diphtérique, ou comme De Groër l'a prétendu, d'un anticorps de signification différente ?

CHAPITRE PREMIER

Etude expérimentale de l'antitoxine scarlatineuse

Nous étudierons successivement :

La préparation du sérum.

Les divers procédés utilisés pour doser l'antitoxine.

PREPARATION DU SERUM.

Il existe actuellement de très nombreuses marques de sérums anti-scarlatineux qui diffèrent surtout par leur mode de préparation et leurs richesses en antitoxine.

Les Dick préparent leur sérum en injectant aux chevaux des doses progressives de toxine scarlatineuse. Ce procédé évite chez les chevaux traités toute complication suppurative. C'est la méthode employée à l'Institut Pasteur sur les indications de Debré et de ses collaborateurs.

La technique de Dochez est différente. Elle consiste à injecter sous la peau des animaux une masse de gélose ; celle-ci est ensuite ensemencée avec des streptocoques

spécifiques qui cultiveraient ainsi *in situ*, laissant diffuser peu à peu leur toxine, qui provoque la réponse antitoxique de l'organisme. De nombreux sérums préparés à l'étranger sont des sérums de ce type. Il faut noter que la méthode de Dochez est onéreuse en chevaux, car il se produit parfois des infections générales, et les animaux succombent.

Quel que soit leur mode de préparation ces sérums sont avant tout antitoxiques. Certains auteurs se sont demandés si le sérum de Dochez ne serait pas doué d'un pouvoir antimicrobien.

TITRAGE DU SERUM.

Plusieurs procédés ont été proposés pour doser l'antitoxine scarlatineuse. Aucun n'est exact car nous ne possédons aucun moyen précis de doser la toxine elle-même.

En effet celle-ci ne peut être dosée sur l'animal : elle n'est très nocive que pour l'homme. C'est là une grosse difficulté. Il en faut, pour tuer un lapin, une quantité considérablement supérieure à celle qui provoque chez l'homme la fièvre et l'érythème scarlatin. La souris, le cobaye peuvent être considérés comme réfractaires. Un seul animal a fourni des résultats pratiques, la chèvre blanche (Kirbride et Wheeler) parfois aussi sensible, en général trois ou quatre fois moins sensible que l'homme. Mais ce ne peut être là qu'un moyen d'exception.

Pratiquement le dosage de la toxine se fait en déterminant combien de doses cutanées renferme un cc du

filtrat streptococcique que l'on veut titrer, c'est-à-dire, dans quelle proportion il faut diluer ce filtrat pour que l'injection de 0 cc. 1, intra-dermique, chez l'homme, donne une réaction équivalente à celle provoquée par 0 cc. 1 d'une dilution de la toxine américaine standard.

En partant d'une toxine titrée il est possible d'apprécier approximativement la richesse d'un sérum anti-scarlatineux en antitoxine. Il existe, pour cela, un certain nombre de procédés que nous allons passer en revue.

1) *EXTINCTION*

Nous rappellerons brièvement les caractères de ce phénomène décrit en 1918 par Schultz et Charlton. Au cours d'essais thérapeutiques faits avec le sérum de convalescent ces auteurs avaient remarqué que ce sérum injecté dans le derme de malade en pleine éruption, déterminait au point injecté une disparition complète et définitive de l'exanthème. Ils établirent ainsi que « le sérum humain normal ainsi que celui des scarlatineux dont la maladie date de plus de trois semaines jouissent du pouvoir d'éteindre l'exanthème scarlatineux dans la région où ils sont injectés et qu'ils restent sans action sur tout autre erythème que le scarlatineux. » Ils avaient montré également que ce pouvoir extincteur n'existe pas pour le sérum humain pendant les trois premières semaines de l'affection, et que, de plus, tous les sérums d'origine animale en sont dépourvus. L'extinction ainsi provoquée est définitive et la desquamation fait défaut dans la zone où l'exanthème a été effacé : il s'agit d'une

véritable guérison locale. Rappelons que divers auteurs (Paschen, Neumann, Hainiss, Reymond) montrèrent le parti qu'on pouvait tirer de ce phénomène, au point de vue diagnostic, pour faire la preuve de la nature scarlatineuse d'un erythème suspect : si par injection de sérum de convalescent l'extinction se produit, c'est que l'érythème dépend bien d'une scarlatine.

L'interprétation de ce phénomène d'extinction a donné lieu à de très nombreuses théories. Mais actuellement, presque tous les auteurs admettent que l'exanthème scarlatineux est dû à la toxine streptococcique et le phénomène d'extinction réalise ainsi une véritable neutralisation *in vivo* du principe érythrogène fixé sur la peau. Il paraît donc très logique de doser le pouvoir antitoxique du sérum par son pouvoir extincteur.

Nous allons étudier ce pouvoir extincteur successivement pour les sérums expérimentaux et pour les sérums humains.

A) Sérums expérimentaux.

TECHNIQUE. — Le sérum anti-scarlatineux donne des réactions d'extinction remarquablement puissantes.

La quantité à injecter dans le derme est de 0 cm³ 5 de sérum à des dilutions de plus en plus grandes jusqu'à limite d'activité.

Il faut que l'injection soit poussée aux points où l'éruption est la plus intense.

Il faut surtout que le malade soit en pleine éruption pour que le phénomène soit net. Tout se passe, en effet,

comme si pendant quelques jours la toxine était libre, vulnérable, et que passé un certain délai elle ne puisse plus être déplacée des cellules qu'elle imprègne. Plus l'exanthème est récent et plus la proportion d'extinctions positives est élevée. Schottmuller indique les chiffres suivants :

100 % d'extinctions au 1^{er} jour de l'exanthème ;

90 à 97 % les 2^e et 3^e jours de l'exanthème ;

79 % le 4^e jour de l'exanthème ;

39 % après le 5^e jour.

Blake, par contre, ne trouve que des réactions négatives à partir du 4^e jour.

La réaction se produit d'une façon plus ou moins rapide. L'exanthème s'efface en moyenne 6 à 12 heures après l'injection, mais parfois beaucoup plus tard, 36 heures après (Blake).

— *Résultats* : En se plaçant dans de bonnes conditions le phénomène est d'une netteté remarquable avec le sérum de l'Institut Pasteur ou des Behring-Werke : des dilutions au 1/100^e donnent des extinctions d'un diamètre moyen de 1 cm. 37 (Coste). Avec d'autres sérums des dilutions plus considérables sont possibles : 1/8.000^e avec le sérum de Dochez, 1/16.000^e avec le même sérum concentré (Blake). Nous verrons que les sérums humains sont beaucoup moins riches en antitoxine. En opposition, le sérum anti-streptococcique de l'Institut Pasteur, les sérums antitétanique ou antidiphthérique sont inactifs.

CRITIQUE DE LA MÉTHODE. — Néanmoins cette méthode est loin de permettre un dosage très précis : la surface

éteinte en effet ne varie pas en proportion exacte de la dose d'antitoxine injectée ; les réponses, avec une même dose d'antitoxine, varient avec les exanthèmes, si bien qu'il faut expérimenter sur un certain nombre d'éruptions et prendre une moyenne.

On peut demander à ce procédé de distinguer un sérum donné d'un sérum 6 à 8 fois plus riche en antitoxine (O' Brien). La différenciation est plus douteuse si les teneurs en anticorps sont dans ce rapport de 1 à 4.

Néanmoins certains auteurs (Friedemann et Deicher) trouvent qu'elle donne une approximation satisfaisante et la préfèrent au test de neutralisation que nous allons étudier.

Enfin nous devons signaler que M. Ciuca, dans une publication très intéressante et sur laquelle nous reviendrons, dit n'avoir obtenu que peu ou pas d'extinction avec un sérum antiscarlatineux préparé à l'Institut Sérologique du Professeur Cantacuzène. Ce sérum était d'ailleurs dénué de toute valeur thérapeutique. Il semble qu'il se soit agi d'un sérum dépourvu d'antitoxine scarlatineuse. O. Brien, Kireew (Moscou) ont signalé des cas analogues.

B) Sérums humains.

On s'est préoccupé de titrer l'antitoxine :

a) Au cours de la scarlatine et dans le sérum de convalescent.

b) Chez les sujets normaux en dehors de la scarlatine et suivant les résultats que fournissait la R. de D.

a) *Sérum humain au cours de la scarlatine :*

F. Coste et J. Pétric, étudiant l'immunité humorale dans la scarlatine, ont mesuré le pouvoir extincteur à différents moments de la maladie : « *Nul pendant les 7 premiers jours, le pouvoir extincteur apparaît du 7^e au 14^e et devient constant à partir de la 3^e semaine. Il s'accroît ainsi jusqu'au 20^e jour puis ne varie plus guère. Peut-être augmente-t-il un peu du 20^e au 40^e jour.* »

La conclusion c'est que le moment le plus favorable pour prélever le sérum dans un but thérapeutique est compris entre le 30^e et le 40^e jour.

Ces résultats sont en accord avec ceux des auteurs américains et des auteurs français (Debré, Lamy, Bonnet). L'immunité n'apparaît que vers la 3^e semaine en opposition avec le virage précoce de la réaction de Dick, phénomène dont la signification sera discutée plus loin.

Nous avons vu que le sérum expérimental éteignait toutes les éruptions qui n'ont pas plus de 3 jours. Ici, le phénomène est beaucoup plus irrégulier : un sérum de convalescent peut éteindre certains exanthèmes et rester inactif sur d'autres. Cette particularité d'interprétation difficile souligne la nécessité de n'employer en thérapeutique que des mélanges de sérums provenant de plusieurs malades différents.

La comparaison des surfaces éteintes par des dilutions égales de sérum expérimental et de sérum de convalescent, permet de constater que le pouvoir extincteur du sérum de convalescent est environ 5 fois moindre que celui

des sérums expérimentaux de Pasteur ou des Behring-Werke (Coste et Pétric).

b) *Sérums des sujets normaux.*

Le pouvoir extincteur varie-t-il suivant qu'un sujet normal a une réaction de Dick positive ou négative ? Il serait normal que le sérum d'un sujet à R. d. D. positive n'eut pas de propriétés extinctrices et inversement.

L'expérience ne confirme pas complètement ces données :

Jacobowitz trouve que 40 % des sérums de sujets à Dick positif donnent l'extinction. Par contre les sujets à R. de Dick négative ont toujours un sérum extincteur.

Schultz donne des résultats analogues.

Kleinschmidt, Frenkel et Margulies, Kundratitz, obtiennent également l'extinction avec des sujets à réaction de Dick positive.

Coste trouve les résultats suivants :

Sujets à R. de D. négative sérum pur				100 % d'extinction
—	—	—	—	1/10 ^e 95 % —
—	—	—	—	1/100 ^e 57 % —
— à R. de D. positive sérum pur				57 % —
—	—	—	—	1/10 ^e 40 % —
—	—	—	—	1/100 ^e 15 % —

Les réactions cutanées ne coïncident donc que d'une façon relative avec l'état d'immunité humorale. Le sérum des sujets à R. de D. négative a un pouvoir extincteur net. Mais ce pouvoir se retrouve chez des sujets à R. de

D. positive : l'épreuve cutanée pèche donc surtout par excès.

Enfin on a proposé de sélectionner par l'épreuve dermique les bons donneurs de sérum. La résistance de la peau à une dose élevée de toxine correspondrait à un fort pouvoir antitoxique du sérum (Debré, Lamy, Bonnet). Ces données ont été contestées par d'autres auteurs. En fait, les réactions de la peau ne se prêtent guère à un tel titrage et la majorité de donneurs éventuels réagit à 50 doses cutanées (toxine de Washington) que leur sang soit riche ou non en toxine.

En résumé, le phénomène d'extinction montre que le sérum de convalescent est moins actif que le sérum expérimental, mais qu'il possède néanmoins un pouvoir antitoxique élevé ; ces résultats sont en accord avec ceux que nous fournit l'épreuve de la neutralisation que nous allons étudier.

2) NEUTRALISATION

Nous avons vu que le dosage de la toxine par comparaison avec la toxine standard n'était qu'approximatif.

Tenant compte de l'incertitude du point de départ, nous allons étudier le dosage de l'antitoxine par la « neutralisation ».

Technique. — On prépare une dilution de toxine titrée, telle que 0,1 cc. renferme 10 doses cutanées.

Dans une série de tubes cette dilution est mélangée à parties égales (0 cm³ 5 de chaque par ex.) avec différentes dilutions d'un sérum (1/50°, 1/100°, 1/1000°, etc...)

à étudier. Les mélanges sont portés à l'étuve à 37° pendant une heure. Ils sont ensuite injectés à la dose de 0 cc. 1 dans le derme de sujets réceptifs, ayant une réaction de Dick franchement positive. Les réponses négatives correspondent à la neutralisation de 5 doses cutanées de toxine pour 0 cc. 05 de sérum dilué.

1 cm³ de la dilution peut donc neutraliser 100 doses.

Si la dilution est au 1/100^e, 1 cm³ du sérum pur peut neutraliser 10.000 doses cutanées.

Il est indispensable de faire deux contrôles chez chaque sujet :

— Injection d'un mélange de toxine et de sérum physiologique aux mêmes dilutions.

— Injection de dilutions de sérum de cheval.

Enfin, il est nécessaire de pratiquer un Dick témoin.

Il faut de plus injecter ces mélanges à plusieurs sujets réceptifs de façon à éliminer les erreurs tenant aux variations spontanées du Dick, aux différences de réceptivité individuelles, et enfin aux réactions données chez certains sujets par le sérum de cheval. Ces réactions sont surtout marquées, quand elles existent, dans les premiers mélanges, où le sérum est peu dilué.

Le moment de la lecture a aussi une grande importance : les chiffres exacts doivent être recueillis au bout de 24 heures. Certaines réactions négatives à ce moment peuvent devenir positives plus tard, au bout de 48 heures par exemple, comme si se réalisait une libération tardive de la toxine par neutralisation insuffisante. Ce phénomène qui a reçu le nom « *d'inhibition temporaire* » a

donné lieu à des discussions sur lesquelles nous reviendrons.

Résultats. — Les résultats fournis par cette méthode sont d'une précision relative. Il faut noter d'abord que même dans les épreuves réussies on n'obtient pas, avec une toxine neutralisée, une réponse complètement négative. Il persiste une réaction papuleuse très limitée, hors de proportion avec la réaction érythémateuse diffuse de la toxine. Ces réactions papuleuses doivent être considérées comme négatives.

D'autre part, la loi des proportions multiples se vérifie de façon imparfaite.

A la commission permanente de standardisation de Francfort (Avril 1928), O'Brien concluait : « Avec 30 pa-
« tients, on arrive à distinguer un sérum de titre X, d'un
« sérum de titre 4 X, et peut-être d'un sérum de titre 2 X.
« Mais les erreurs de cette méthode sont importantes et
« elle est d'application pratique difficile. »

Néanmoins, même entaché d'erreurs, le procédé est un des meilleurs qu'on puisse utiliser actuellement et l'épreuve de la neutralisation nous apparaît comme le procédé de choix pour la titration du sérum.

Résultats de l'épreuve avec le sérum humain.

Coste et Petric étudiant le pouvoir neutralisateur des sérums de convalescents, trouvent que la teneur du sérum en antitoxine augmente graduellement. Nulle au début de la scarlatine, elle atteint son maximum du 30^e au 40^e jour. Ils donnent les chiffres suivants :

— du 3^e au 17^e jour, les sérums étudiés neutralisent par cm³ moins de 500 doses ;

— du 19^e au 27^e, plus de la moitié de ces sérums valent plus de 1.000 doses ;

— du 29^e au 40^e jour (sur 17 malades) :

1 sérum neutralise plus de 10.000 doses ;

2 sérums neutralisent plus de 5.000 doses ;

3 sérums neutralisent 2.000 doses ;

2 sérums neutralisent plus de 1.000 doses ;

3 sérums neutralisent entre 500 et 1.000 doses.

3 sérums neutralisent moins de 500 doses ;

1 sérum neutralise moins de 200 doses.

Ce tableau montre d'abord le pouvoir élevé qu'atteignent en général les sérums de convalescents à la 4^e décade. Il montre également l'extrême inégalité de ces sérums : les individus s'immunisent d'une façon très inégale. Certains sont très mauvais producteurs d'antitoxine. D'où la règle de ne jamais employer ces sérums isolément, mais toujours mélangés.

Nous avons vérifié le pouvoir neutralisateur du sérum de l'Institut Pasteur et nous avons constaté la possibilité pour ce sérum de neutraliser 10.000 doses par cc. Nous adressons ici nos remerciements à M. le Docteur Brechot, qui nous a autorisé à faire ces essais dans son service.

Neutralisation chez la chèvre.

Ce procédé a été employé par Wadsworth, Kirbride et Wheeler, ainsi que par Schmidt à Marbourg.

Toutes les chèvres ne conviennent pas et seules certaines espèces de chèvres blanches donnent de bons résultats.

Il faut ajouter que ces chèvres ne peuvent servir que pour une série de réactions, car très rapidement elles deviennent sensibles aux protéines équine et les résultats sont faussés.

Les mêmes facteurs d'imprécision que nous avons signalés pour l'homme se retrouvent d'ailleurs chez l'animal : le diamètre des réactions ne varie pas régulièrement en proportion des doses injectées.

Par exemple, Schmidt, avec une toxine américaine standard, trouve chez l'animal, pour des dilutions de toxine variant du 1/100^e au 1/500^e, des diamètres de réaction variant de 2 cm. 5 à 2 cm. : différence bien faible pour préciser le titre d'un sérum.

Malgré ces difficultés, le procédé offre de gros avantages : surtout la possibilité de faire chez le même animal un grand nombre de réactions éliminant ainsi les causes d'erreurs dues aux différences de réceptivité d'une peau à l'autre.

Schmidt a présenté au Congrès de Königsberg des exemples très favorables à cette méthode couramment employée pour doser le sérum des Behring-Werke.

En somme, les procédés de titrage de l'antitoxine scarlatineuse n'ont ni la clarté ni la précision des belles réactions obtenues avec la toxine et l'antitoxine diphtérique. Ils n'ont qu'une valeur approchée, mais qui est néanmoins indiscutable.

Les résultats des deux méthodes — neutralisation et extinction — sont comparables entre eux, malgré des écarts de détails.

Elles nous ont permis de vérifier que le sérum de l'Institut Pasteur titre environ 10.000 antidoses cutanées par centimètre cube (chiffre déjà donné par Debré et ses collaborateurs). L'activité antitoxique du sérum des Behring-Werke est du même ordre. Ces chiffres correspondent à une extinction des exanthèmes scarlatineux récents obtenue avec une dilution au 1/100^e et mesurant un diamètre moyen de 1 cm. 37.

3) *DOSAGE PAR L'ANIMAL*

Il est basé sur l'observation suivante de Parish et Okell : l'injection intra-veineuse d'une culture de streptocoque scarlatin tue le lapin dans un délai de moins de 6 jours ; si on introduit dans les veines, 4 ou 5 heures auparavant, 5 cc. de sérum antiscarlatineux, on transforme l'infection aigue en une maladie subaigue dont l'évolution dure plus de 6 jours (pour se terminer par une septicémie).

De cette observation, Parish et Okell ont tiré une méthode de titration consistant à fixer la dose minima de sérum qui protège l'animal d'une mort rapide dans les 6 jours. Il faut opérer sur cinq animaux, car ils sont inégalement résistants.

Si étrange que paraisse ce procédé, O'Brien lui accorde une valeur équivalente aux précédents. Il serait possible, en opérant sur huit lapins de différencier deux

sérums, dont l'un est quatre fois plus riche en antitoxine que l'autre.

Schmidt s'en déclare également assez partisan.

Ajoutons que d'autres recherches sont poursuivies dans ce sens avec des toxines purifiées qui rendraient un dosage plus facile (Pulvertaft).

4) *EPREUVE DE L'IMMUNITE PASSIVE*

On peut éteindre la réaction de Dick chez un sujet réceptif en lui injectant 10 cc. de sérum anti-scarlatineux ordinaire. Cette injection confère, en même temps, une immunité passive temporaire vis-à-vis de la scarlatine. Ce fait qui sert de base à la séroprophylaxie chez l'homme, a déjà permis de limiter certaines épidémies d'école.

L'extinction de la réaction de Dick dans ces conditions a été confirmée par de nombreux auteurs. A la suite des contestations de de Groër, nous avons tenu néanmoins à en vérifier la réalité. Chez dix enfants, les réactions de Dick ont été franchement négativées par injection de 10 cc. de sérum. Nous tenons à adresser ici nos remerciements à notre Maître, le Docteur Papillon, qui nous a permis de faire ces essais dans son service.

Cette épreuve a été proposée également comme procédé de titration.

Selon O'Brien, en opérant sur douze à seize sujets, il serait possible de distinguer deux sérums dont l'un est deux fois plus actif que l'autre.

5) FLOCCULATION

La méthode de Flocculation décrite par Ramon pour le dosage des toxines diphtériques et tétaniques, a été appliquée par de nombreux auteurs à la toxine scarlatineuse.

Voici le dispositif de la réaction, d'après G. Ramon, R. Martin, et Laffaille.

« Disposons dans un porte-tube une série de tubes
« contenant chacun 2 cc. d'un filtrat qui s'est révélé ac-
« tif pour la production chez l'homme de la réaction de
« Dick. Ajoutons dans ces tubes des quantités décroissan-
« tes — 1 cc., — 0,5 cc., — 0,3 cc. — etc... d'un sérum
« de cheval (injecté au préalable avec un filtrat de sou-
« che Dick). Agitons les tubes. Puis plaçons à l'étuve à
« 40°. Nous constatons au bout d'un temps variable (10
« à 12 h. ou davantage), l'apparition d'une flocculation
« dans l'un des tubes... Il existe donc dans ce sérum un
« anti-corps capable d'entrer en réaction *in vitro* avec le
« filtrat, en donnant naissance à une flocculation. »

Dès 1925, Dyer avait obtenu la flocculation initiale optimale avec une toxine valant 17.500 doses cutanées par cc³. D'où possibilité d'un dosage de l'antitoxine.

Les résultats de Powitzky concordent avec ceux qui sont obtenus avec les autres procédés.

Par contre, Okell (1926) et Eagle (1927), n'ont pu obtenir de résultats utilisables avec la flocculation.

Schmidt de Marbourg, à condition de purifier et de concentrer les toxines, obtient la flocculation avec chacune d'elle. Mais la réaction n'est pas spécifique, car il

L'obtient également avec un sérum anti-streptococcique banal. Par contre, les sérums anti-diphthérique et anti-tétanique ne la donnent pas. Il ne croit pas que le pouvoir flocculant réponde à la teneur du sérum en antitoxine, car il l'a trouvé constant pendant des années dans le sérum d'un cheval dont le titre antitoxique apprécié par la neutralisation, variait dans de grandes proportions. La flocculation semblerait se produire aux dépens de protéines streptococciques sans rapport direct avec la toxine proprement dite.

M. Ramon a appliqué lui-même avec Laffaille et René Martin, sa méthode de flocculation à la toxine scarlatineuse. Il a constaté que le sérum de chevaux préparés avec des cultures vivantes de streptocoques scarlatins, possédait un pouvoir flocculant plus élevé que les sérums de chevaux préparés à l'aide de filtrats ou de cultures chauffées, de streptocoques non scarlatineux.

De plus, les sérums possédant le pouvoir flocculant le plus fort sont également ceux qui présentent la valeur neutralisante la plus élevée. — Enfin, en ce qui concerne l'antigène, les mêmes auteurs ont constaté le parallélisme entre le pouvoir flocculant de divers filtrats avec un sérum déterminé bien choisi, et la richesse de ces filtrats en antigène (chiffrée en doses cutanées). Ceci permettrait, avec un sérum étalonné, de déterminer par la flocculation, la valeur en doses cutanées d'un filtrat streptococcique.

Mais il faut noter que la substance flocculante observée ici est thermolabile : le filtrat chauffé une $\frac{1}{2}$ heure à 60° ne floccule plus. Cette substance serait donc bien différente de la toxine scarlatineuse qui est thermostabile.

De plus, le phénomène diffère de la floculation toxine-antitoxine diphtérique par l'étendue plus grande de la zone de floculation et surtout par la finesse, la ténuité du flocculat qui rend la lecture de la réaction plus délicate.

Elle est plus lente à apparaître, bien que ce temps soit variable.

Enfin, la toxine n'est pas neutralisée à beaucoup près par le volume de sérum qui fait apparaître la floculation initiale, et le liquide qui surnage conserve la propriété de donner la R. de Dick.

En somme, il est difficile de se prononcer actuellement sur la floculation comme procédé de dosage du sérum anti-scarlatineux. Il est évident que cette méthode, en évitant d'avoir à faire usage de test cutanés, apporterait une simplification considérable.

★ ★

Telles sont les épreuves sur lesquelles se fonde l'étude biologique du sérum. Neutralisation, extinction, immunité passive, sont les plus importantes. Elles ont un double intérêt :

— Intérêt théorique de premier ordre comme arguments plaidant en faveur de l'existence de l'antitoxine.

— Intérêt pratique également en permettant de doser cette antitoxine et de juger le pouvoir thérapeutique d'un sérum.

CHAPITRE II

La Sérothérapie anti-scarlatineuse

A) SERUM EXPERIMENTAL

La clinique et l'action thérapeutique du sérum apporte-t-elle des arguments en faveur de l'existence d'une antitoxine scarlatineuse ? C'est ce que nous allons étudier maintenant d'après les nombreux travaux publiés à l'étranger et en France, et également d'après les résultats obtenus à la clinique des maladies infectieuses dont nous apportons ici une série d'observations.

Mais une objection se présente d'emblée : comment juger de l'efficacité d'une thérapeutique pour une maladie comme la scarlatine, où l'on peut toujours compter avec une évolution spontanée vers la guérison, même dans les cas où la situation paraissait très compromise ? L'action du sérum ne doit se juger que sur les scarlatines malignes, qui, elles, sont très meurtrières. Or il n'existe pas de critérium absolu permettant d'affirmer que telle scarlatine est maligne.

Cet argument permettra toujours de contester les statistiques les plus favorables. En réalité, il est des cas sur le pronostic desquels on ne peut guère hésiter, et il suffit de lire les observations publiées par les différents auteurs pour ne pas douter qu'il se soit bien agi de scarlatines malignes. Pour en donner une idée plus complète, nous avons cru bon de joindre à nos observations recueillies à Claude-Bernard, quelques cas saisissants tirés de la remarquable étude d'ensemble de Friedemann et Deicher, ainsi que du travail de MM. Nobécourt, René Martin, Bize et Laffaille. Dans tous ces cas on retrouve les signes des scarlatines hypertoxiques marquées par l'hyperthermie, le pouls incomptable, l'intensité des signes nerveux, l'angoisse, la dyspnée, la cyanose, l'effondrement de la tension artérielle, les caractères de l'éruption enfin, soit complètement absente n'ayant point le temps d'apparaître, soit extrêmement intense et plus ou moins hémorragique, soit encore livide avec cyanose accentuée réalisant des types de scarlatines bleues. Sous l'action du sérum on voit dans les cas favorables (car il y a des échecs), cet état désespéré se transformer brusquement, réalisant de véritables « résurrections ». C'est en quelques heures la chute brutale de la température en même temps que le malade reprend conscience, que l'angoisse et la dyspnée disparaissent, et enfin que l'éruption pâlit et s'éteint parfois du jour au lendemain.

Ce qui donne à ces faits une valeur incontestable, c'est la presque unanimité des témoignages d'un très grand nombre d'auteurs :

Après les *Dick*, qui déjà signalaient de très impor-

tant résultats, *Park, Blake et Trask, Dochez, Gordon Bernbaum et Sheffield, Anderson et Leonard, Eley, Birk-aug, Bly, Graham, Cushing*, en Amérique.

En Allemagne : *Bormann, Cahn, Hoke, Husler, Klima, Krause, Kaudorowitsch, Lenthe, Sauer et Schmätz, Kahn, Flusser, Ochsenius, Schottmüller, Schultz, Steinbrink, Friedemann et Deicher, Hartwich*.

En Autriche : *Hertzels, Zikowsky*.

En Russie : *Aganoff, Bauer, Egis, Isabolinsky et Tschernischoff, Lunin, Stozkij, Sokolowa, Stein, Korschun, Krestownikowa et Tscheiny, Kireew, Danilewitsch*.

En Angleterre : *Benson et Macifer, O'Brien, Gardner Robb, Kinloch, Parleur Smith et Taylor, Stanley Banke et Mackenzie*.

En Pologne : *Bogdanowicz, Debrowski, Frenklora, Piotrowski, Pulawski, Szenajch*.

En Argentine : *Castex et Gonzalès*.

En Chine : *Chen*.

Dans les Pays Scandinaves : *Jundell*.

En Yougo-Slavie : *Todorovitch*.

En France enfin, *Rohmer, Lautier et Mlle Dreyfus, Debré Lamy et Bonnet, Zæller, Nobécourt, René Martin, Bize et Laffaille*.

Il serait impossible de rapporter une analyse de tous les travaux publiés, qui tous donnent des cas de succès impressionnants.

Nous avons pu grouper à la clinique des maladies infectieuses 30 observations de scarlatines malignes ou très sévères traitées par le sérum anti-scarlatineux. Sur ces

30 cas, il y a 12 décès, dont 5 attribuables au syndrome infectieux secondaire. On trouvera plus loin une discussion sur les causes possibles des échecs.

Cet ensemble de travaux a permis d'établir un certain nombre de points sur lesquels presque tous les auteurs sont d'accord.

★ ★

Le sérum est purement antitoxique. Il agit sur le syndrome malin du début de l'affection et reste sans action sur les complications suppuratives. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette discussion.

L'injection doit être aussi précoce que possible. Il existe en matière de scarlatine une période critique et très courte où la toxine émise n'est point encore fixée irrémédiablement sur les tissus et les centres vitaux. Durant ces quelques jours (trois, quatre, cinq au maximum) la toxine est encore libre et peut être neutralisée par l'antitoxine. La réaction de Schultz-Charlton fournit de ce fait une preuve tangible et nous avons vu qu'un sérum extincteur n'est efficace que sur un exanthème vieux de moins de 6 jours. Passé ce délai, un sérum très riche en antitoxine peut rester sans action. La question de la précocité de l'injection a donc une importance capitale. Il faut néanmoins compter avec les scarlatines dont la malignité apparaît tardivement après une phase où l'affection paraissait simplement accentuée : scarlatine secondairement maligne. Le sérum fait en apparence tardivement agira néanmoins et ceci rend compte de cer-

tains succès dans des cas où le sérum a été fait au 5^e ou même au 6^e jour. (Observation 11).

Doses.

Il faut employer des doses suffisantes.

Les premiers essais thérapeutiques, comme dans les premiers temps de toute sérothérapie, ont été faits avec des doses minimales 10-20 cm³. Des résultats incontestables ont été obtenus avec ces faibles doses par plusieurs auteurs (Obs. 10, 11). Mais avec d'aussi faibles quantités les échecs sont fréquents et les doses actuellement employées sont de 50 à 100 cm³ de sérum ordinaire ou quantité moitié moindre s'il s'agit de sérum concentré.

Les injections sont faites par voie intra-musculaire et sous-cutanée. Néanmoins, dans les cas très graves et où il faut agir vite, l'injection intra-veineuse demeure la voie de choix. Elle peut donner lieu à des chocs dont nous rapportons des exemples.

Indications.

Nous reviendrons sur le problème de la sérothérapie préventive qui semble devoir être réservée à des cas très particuliers.

La sérothérapie curative doit s'adresser avant tout aux formes hypertoxiques caractérisées par les signes que nous avons déjà énumérés, et également aux formes secondairement malignes dans lesquelles les signes d'intoxication n'apparaissent qu'au bout de quelques jours.

Enfin, elle est indiquée chez les débilisés et chez tous

les sujets qui paraissent ne pouvoir faire les frais de l'affection (rougeoleux, cardiaques, etc...).

Action du sérum sur les complications.

Divers auteurs, les Dick, Park, Friedemann et Deicher, Gardner Robb, Todorovitch, ont avancé que le sérum administré au début de la maladie prévient dans une certaine mesure les complications. Ses indications s'étendraient de la sorte et il serait bon de l'employer même dans les formes moyennes et légères. Par contre, la plupart des autres travaux arrivent à conclure que l'action du sérum sur les complications est nulle.

En réalité, il semble qu'il faudrait distinguer :

— d'une part, certaines complications propres à la scarlatine, lesquelles étaient avant les travaux des Dick, attribuées au virus scarlatin, et qui paraissent nettement influencées par le sérum. Il en est ainsi, en particulier, de la néphrite précoce et du rhumatisme.

— d'autre part, les complications suppuratives d'origine streptococcique et sur lesquelles le sérum n'a vraiment aucune action, ni préventive, ni curative.

Pour la néphrite précoce, cette efficacité a été observée par de nombreux auteurs. Les observations recueillies à la clinique des maladies infectieuses nous permettent d'en apporter quelques exemples nets. (Obs. 1, 2, 6, 33...). Dans chacun de ces cas, il s'agissait de sujets anuriques avec azotémie élevée.

Quant au rhumatisme, il résulte d'une série d'observations de Coste à Claude-Bernard, que l'action du sé-

rum est particulièrement nette sur la polyarthrite précoce pendant la première décade. Des rhumatismes intenses, très douloureux, ont été traités dès leur apparition par injection de 20 à 50 cc. de sérum anti-scarlatineux de Pasteur. Dès la première injection, on constate en 24 heures la disparition complète des phénomènes douloureux et de tous les symptômes. Après les 10 premiers jours, les résultats sont beaucoup moins nets. Il est évident qu'il est difficile d'affirmer l'efficacité d'une médication sur des manifestations aussi fugaces que le rhumatisme scarlatin. De plus, on ne peut exclure l'hypothèse d'un effet protéino-thérapique banal et il serait intéressant de rechercher si d'autres sérums donnent des résultats semblables. En tous cas, dans la série de cas étudiés, l'effet de la sérothérapie a paru indéniable.

L'action du sérum sur les complications suppuratives paraît au contraire à peu près jugée. Malgré l'avis de quelques auteurs cités plus haut, les documents abondent concluant tous dans le même sens : l'inefficacité du sérum sur ces complications.

En France, dans un travail récent que nous avons déjà mentionné, MM. Nobécourt, René Martin, Bize et Laffaille signalent l'apparition et le développement d'adéno-phlegmons, d'otites, d'angines graves pendant la durée du traitement sérothérapique. Celui-ci n'a donc aucune action sur les complications suppuratives précoces. Il en est de même pour les complications tardives, qui survinrent malgré des traitements intensifs. Les mêmes auteurs ont vu survenir des abcès sériques « complications d'autant plus curieuses que le streptocoque cul-

« tive au niveau du sérum anti-scarlatineux ». Ils pensent, par contre, que les complications véritablement scarlatineuses (rhumatisme, endocardite, et même néphrite) pourraient être améliorées par le sérum.

Dans les observations que nous apportons, nous avons constaté également des complications sévères et fréquentes. Sur 18 cas qui se sont terminés par la guérison, nous relevons 7 fois des complications streptococciques diverses : otite, sinusite, mastoïdite, deux cas d'érysipèle.

Sur 12 décès, 5 sont survenus du fait de l'infection streptococcique.

C'est donc bien uniquement l'état toxique du début de la scarlatine qui est influencé par le sérum : quand les complications streptococciques sont précoces, il est même possible par la sérothérapie d'observer une véritable dissociation entre deux ordres de symptômes :

— d'une part, les signes d'intoxication scarlatineuse qui disparaissent ;

— d'autre part, les signes dûs à l'envahissement septique par le streptocoque et qui persistent.

Les signes qui disparaissent, c'est la dyspnée, l'angoisse, l'agitation, le délire en même temps que l'éruption pâlit ou se modifie. Par contre, les foyers infectieux, amygdaliens par exemple, peuvent continuer à évoluer avec plus ou moins de gravité, mais en réalisant un tableau clinique différent de celui que présentait le malade à l'entrée. On trouvera de bons exemples de faits de ce genre aux observations 12, 13, 19, 20. En résumé, ce n'est que dans la mesure où l'atténuation du syndrome toxique initial permet à l'organisme de lutter plus effi-

cacement contre l'infection que le sérum agit sur les complications suppuratives.

Les échecs de la sérothérapie.

Comme toutes les méthodes de traitement, la sérothérapie compte des insuccès.

Sur les 30 observations que nous apportons concernant des scarlatines de haute gravité, les seules où il nous a paru intéressant d'étudier l'effet du sérum, il y a 12 décès. Cette léthalité globale doit être interprétée. En effet, parmi les insuccès, certains ne peuvent être imputés au sérum :

— 5 décès sont survenus du fait d'infection streptococcique secondaire, et bien que le sérum eut remarquablement agi sur le syndrome toxique initial (Obs. 12-23).

— il faut distraire également un cas de scarlatine associée à la diphtérie (Obs. 30).

— enfin 2 autres échecs sont imputables à une faute de technique : dans les observations 28 et 29, le sérum a été injecté trop tard au 5^e, 6^e jour.

Il reste donc 4 cas où le sérum a été fait à temps, à doses suffisantes et n'a pourtant eu aucune action. Des échecs analogues ont été signalés par tous les auteurs. M. Nobécourt et ses collaborateurs, dans leur article récent, considèrent comme insuffisamment ou trop tardivement traités deux malades qui ont reçu, le premier 180 cc. de sérum au 3^e jour (Obs. 21) et le second, 40 cc. au 4^e jour (Obs. 22, enfant de 17 mois). En fait, il s'agit là d'échecs manifestes, car la plupart des observations fa-

vorables au sérum concernent des scarlatines traitées au 3^e et souvent au 4^e jour.

Peters et Allison, dans une statistique récente, indiquent un pourcentage de 20 % d'échecs imputables au sérum. Nous trouvons, dans nos observations, un pourcentage plus faible, 13 % environ. Peut-être cela tient-il, malgré tout, à la gravité moindre de la maladie, sous nos climats.

Peut-on trouver une explication à ces échecs ? L'hypermurulence du germe infectieux joue certainement un rôle. Mais dans la genèse des accidents, il faut faire une place importante à l'hypermuribilisation de l'organisme. L'antitoxine scarlatineuse est une antitoxine faible et son affinité pour la substance érythrogyène est modérée. Le phénomène de « l'inhibition temporaire » dans l'épreuve de neutralisation prouve que l'affinité des tissus sensibilisés pour la toxine est parfois supérieure à celle nisme. L'antitoxine scarlatineuse est une antitoxine faible imprégnation d'emblée des cellules par la toxine circulante, que l'antitoxine restât sans action.

Voici les observations (la plupart très résumées) recueillies à la clinique des maladies infectieuses pendant les années 1927, 1928, 1929.

OBSERVATIONS

Scarlatines malignes guéries sans complication

OBSERVATION 1. — Mad... Br...

La malade, âgée de 38 ans, entre dans le service le 25 août venant de l'hôpital Laënnec, où elle est entrée deux jours auparavant pour une angine.

Le début remonte au 22 août. La malade a été prise, très brutalement, d'un malaise intense, avec céphalée violente, courbature, vomissements incessants.

En même temps est apparue une angine se manifestant d'emblée par une dysphagie extrêmement marquée.

Le 25 août l'état de la malade semble à peu près désespéré : état ataxo-adyynamique avec asthénie profonde et délire, température à 40°. Pouls filant à 160. On est frappé par la cyanose de la face, la teinte livide de l'exanthème qui, de plus, est nettement hémorragique au niveau des plis.

La langue est sèche, rôtie, tout le fond de la gorge tuméfié, rouge sombre.

T. A. : 12-9 (Pachon).

La malade n'urine pas et le taux de l'urée sanguine à ce moment était de 2 gr. 37.

Devant ces signes de haute gravité on injecte 25 cm³ de sérum Behring intra-veineux et 25 intra-musculaire.

Le 26 août, 12 heures après, la malade est transformée. La température est tombée à 36°8.

Le pouls est à 100, disparition de la torpeur et des signes d'intoxication profonde.

L'érythème a pâli bien que dans le dos un placard purpurique persiste.

On a obtenu un litre d'urine où l'examen montre des traces d'albumine.

En somme grosse et brutale amélioration avec disparition des signes de malignité dans un cas où le pronostic paraissait absolument fatal.

Cette amélioration s'est maintenue et la malade est sortie guérie, le 8 octobre, sans avoir fait la moindre complication.

OBSERVATION 2. — Tok... Bert..., 14 ans 1/2, entrée le 6 juin à l'hôpital, pour une scarlatine apparue la veille.

Le 7. L'état général est très grave, la température est à 41°, le pouls à 140. La malade est cyanosée avec une dyspnée sine materia très marquée. En même temps torpeur, prostration.

L'éruption est vive, très accentuée.

La gorge est rouge ardente, la langue sèche, rôtie. De plus anurie complète.

On injecte 100 cm³ de sérum anti-scarlatineux de Pasteur intramusculaire.

Cette injection est suivie d'accidents impressionnants : syncope deux minutes après l'injection, suivie à quelques heures d'intervalle de diarrhée, de vomissements, et d'une éruption serique urticarienne intense. Ces accidents traités par l'adrenaline cèdent assez rapidement.

On apprend à ce moment que la malade a été traitée 2 ans auparavant par une injection de sérum antipneumococcique à l'occasion d'une broncho-pneumonie grippale.

Le 8. L'examen permet de constater une détente très sensible. La température est tombée à 38,6, le pouls est à 128. La malade est beaucoup moins fatiguée, et les signes d'intoxication n'existent plus.

L'éruption très vive la veille, a disparu presque entièrement. Il en est de même de l'éruption sérique.

Le 10 juin. Nouvelle ascension thermique à 39,2. Ignorant l'accident survenu à la 1^{re} injection, l'interne de garde prescrit une nouvelle injection de 50 cm³ de sérum.

Celle-ci est encore suivie de réaction violente : céphalée intense, éruption généralisée et le lendemain d'un placard rouge, infiltré, occupant toute la cuisse au point d'injection. Il s'agit d'une phénomène d'Arthus typique.

Les jours suivants l'état général se maintient très bon, la température baisse progressivement en 3 jours. Suites normales.

OBSERVATION 3. — S..., 27 ans.

Début le 5 décembre : très brusquement dysphagie intense, angine très douloureuse, frissons, fatigue extrême. Il n'y a pas eu de vomissements.

Le 6 décembre l'éruption apparaît et se généralise. La malade est hospitalisée le 8.

Le 9. On se trouve en présence d'une malade dont l'état général est très touché : la température est à 40 ; le pouls à 130, petit.

L'asthénie est extrême, la malade abattue, prostrée répond difficilement. Il existe de plus des vomissements incessants.

La gorge est très rouge, les amygdales tuméfiées. Les ganglions sous-maxillaires sont engorgés. L'éruption très foncée prédomine aux membres et au visage.

T. A. : 10 — 6 (Pachon).

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

En raison de la gravité de l'état général on injecte 25 cm³ de sérum de Behring intra-musculaire.

Le 10. Très grosse amélioration de l'état général, la malade se sent beaucoup mieux. La température est brusquement tombée à 38°2. Le pouls est à 100. Les urines sont toujours fébriles et ne dépassent pas 500 cm³.

L'éruption a pâli.

En somme, état incomparablement meilleur que celui de la veille.

Le 11. Apparition de rhumatisme atteignant l'épaule droite, les poignets, les genoux.

Cette poussée de rhumatisme demeurera très atténuée, presque apyrétique (T. à 38°) et la malade sort guérie le 8 janvier.

OBSERVATION 4. — Lef., Jea..., 22 ans.

Entrée le 15 mars 1929, pavillon Pasteur.

Début le 13 par céphalée, température à 40°5, angine violente, vomissements répétés.

Le 15 : état général grave.

Eruption scarlatineuse très foncée à tendance hémorragique.

Langue sèche, rôtie.

Gorge rouge très infectée.

Pouls à 160. Température à 40,5.

Dyspnée toxique 44.

T. A. : 10 — 6 $\frac{1}{2}$.

La malade est dans un état d'asthénie intense, répond difficilement, ne peut se tenir assise.

Injection de 80 cm³ de sérum de Pasteur intra-musculaire, et 25 cm³ intra-veineuse.

Le 16. Chute brutale de la température : Pouls à 100. Etat général transformé. L'éruption a pâli du jour au lendemain.

Suites normales. Eruption sérique très légère au 9^e jour, sans élévation thermique.

OBSERVATION 5. — Verd. An., 15 ans entrée le 23 janvier 1927. Malade depuis 3 jours. Début très brutal, par les signes habituels.

Le 24. A l'entrée, éruption intense cyanotique, température à 40°5, le Pouls à 150, malade agitée, délirante.

T. A. : 10 — 5 (Pachon).

Les urines recueillies par sondage contiennent un peu d'albumine.

Injection de 100 cm³ de sérum de Pasteur intra-musculaire.

Le 25. Chute de la température.

Pouls 130.

Amélioration très marquée de l'état général.

Injection de 100 cm³ de sérum de Pasteur.

Le 26 : Température à 37,5

Pouls 110.

L'éruption a disparu.

La malade entre en convalescence.

OBSERVATION 6. — Mme Guil., 29 ans.

Entre à l'hôpital le 3 octobre 1927. Début très brusque le 1^{er} octobre par une céphalée violente, des vomissements incessants, angine avec dysphagie très pénible. L'éruption est apparue le lendemain.

Le 3. A l'examen on constate une éruption scarlatineuse typique, très intense ; la gorge est très rouge, les amygdales tuméfiées, la langue décapillée et sèche.

Dans ce cas les signes d'intoxication profonde dominent le tableau : la température n'est pas très élevée, 38,8, mais le pouls est irrégulier, à peine perceptible à 150. La malade inerte, prostrée, ne répond pas aux questions. La langue est sèche, rôtie. Urines rares 300 gr. contenant de l'albumine.

Un dosage de l'urée sanguine à cette période donnera 1,74.

La malade reçoit 25 cm³ intra-veineux de sérum de Behring et 25 intra-musculaire.

Le lendemain : Etat général transformé. Amélioration considérable. La malade très présente dit se sentir très bien.

La température est tombée à 37. Suites normales.

OBSERVATION 7. — Mme Dem..., 21 ans.

Entrée le 11 octobre pour une scarlatine sévère ayant débuté l'avant-veille : éruption très intense, ecchymotique aux plis. Gorge très infectée.

Température pas très élevée 39°, mais pouls petit très rapide 160. Adynamie, langue rotie.

Reçoit 25 cm³ de sérum de Behring intra-musculaire.

Le 12. Chute thermique. Bon état général. Suites normales.

OBSERVATION 8. — Mme Jea..., 24 ans, concierge.

Entrée le 5 septembre 1928 atteinte d'une scarlatine sévère dont le début remonte au 3 septembre : température 40,2, pouls 140. Etat général sérieux. Délire, adynamie.

Le 6. Reçoit 60 cm³ de sérum de Pasteur.

Le 7. Chute brusque de la température à 38°, pouls à 100. Eruption pâlie.

Nouvelle injection de 60 cm³.

Les jours suivants l'amélioration s'accroît. Suites normales sauf abcès de la cuisse au 20^e jour.

OBSERVATION 9. — Champ. G..., 16 ans, entrée le 15 juin pour une scarlatine ayant débuté 2 jours auparavant.

Etat général très sévèrement touché : hyperthermie, dyspnée toxique, pouls à 150. T. A. : 10 — 7 (Pachon); abattement, vomissements incessants, anurie.

On injecte 50 cm³ de sérum de Dick (3^e j.) Déferescence rapide et complète en 48 h.

OBSERVATION 10. — Miq... H., 23 ans, infirmière.

Début le 4 juillet, angine, céphalée, vomissements, envoyée de suite à Claude Bernard.

Le 5. Type de scarlatine sévère. Température 39,8. Pouls petit, très rapide 160, dyspnée toxique.

T. A. : 6 — 4.

Malade très abattue, prostrée, angoisse très vive.

Le 6. Même état. De plus, vomissements, diarrhée.

On fait 10 cm³ de sérum de Behring (concentré).

Le 7. Chute thermique. Résultat excellent.

L'amélioration très brutale se maintient les jours suivants et la malade sort le 7 août.

L'observation suivante est intéressante parce que le sérum a été fait très tardivement et a néanmoins modifié du tout au tout une situation très alarmante. Il s'agit d'ailleurs dans ce cas d'une scarlatine secondairement maligne et qui, pendant les premiers jours, se présentait avec les caractères d'une forme accentuée. Enfin, la quantité de sérum injectée a été très faible, ce qui rend ce cas très singulier :

OBSERVATION 11. — Tiz... A., 20 ans.

Début le 16 avril. La malade est envoyée à l'hôpital le 18, date d'apparition de l'éruption. A l'entrée scarlatine accentuée sans plus, température à 40,5, pouls à 130. T. A. : 10 — 6.

Les jours suivants la température se maintient élevée.

Le 21 aggravation considérable de l'état général : prostration, abattement, dyspnée. Incontinence sphinctérienne. T. A. : $6\frac{1}{2}$ — 4.

Indice oscillométrique : 2 divisions.

400 gr. d'urine, pas de sucre, pas d'albumine.

Le 22. Même état : la malade reçoit deux jours de suite 10 cm³ de sérum concentré intra-musculaire.

Le 24 : Chute de la température à 38. Etat très amélioré. Pouls 120.

Cette amélioration se maintient les jours suivants entrecoupée seulement par des arthralgies fugaces et légères sans fièvre.

Observations de Friedemann et Deicher

(Résumé)

Cas 1. — Enfant de 11 ans. Début le 30 Mars par douleurs de gorge, vomissements, fièvre, exanthème, diarrhée, délire. Entre

à l'hôpital le 31 Mars. L'enfant est à ce moment complètement sans connaissance, sans pouls, les extrémités froides et violettes, maculé de vomissements et de matières. Exanthème à teinte cyanique. Température à 40°8.

On injecte aussitôt 25 cm³ de sérum de Behring intra-veineux et 40 de sérum de Dochez dans les muscles.

En 4 h., la température tombe à 37°6. La conscience revient, l'enfant est calme, le pouls bien frappé. Le lendemain tout signe de gravité a disparu, la cyanose est dissipée, l'enfant est encore un peu fatigué, mais gai. Comme l'exanthème persiste, on refait 25 cm³ de sérum de Behring. Convalescence entrecoupée seulement par une maladie sérique intense. Aucune autre complication. Guérison le 17 Avril.

Cas 2. — Jeune fille de 19 ans. Début le 13 Mai par frissons, fièvre, vomissements. Le 14 apparaît l'éruption et l'affection prend, le 15, une allure de haute gravité : état ataxo-adyynamique. La malade inconsciente ne parle pas, n'avale pas. Le pouls n'est pas perceptible. Exanthème très foncé, température à 39°8.

On injecte 35 cm³ de sérum de Behring intra-veineux et 65 intra-musculaire.

Dans le courant de la journée, la température revient à la normale. Comme la conscience reste obnubilée, on refait le lendemain 50 cm³ dans les muscles.

Le 17, température normale. La malade reconnaît l'entourage et le 18 la lucidité est complète.

Suites : Otite. Guérison complète.

Cas 3. — Fillette de 5 ans. Début banal le 12 Mars. Aggravation le 14. Etat agonique, coma complet, l'enfant ne réagit à aucune excitation. Pouls à peine perceptible. Forte cyanose du visage et des lèvres. Les extrémités sont froides et bleuâtres. L'éruption n'est pas très intense, mais cyanique.

Immédiatement, injection de 40 cm³ de sérum de Behring intra-veineux et 60 intra-musculaire.

Le jour même, la température tombe à 36°2. Dès le soir, le pouls redevient perceptible.

Le 16, l'enfant a repris connaissance. Elle est agitée.

Le 17, très bon état. Pouls bien frappé, l'enfant joue dans son lit.

Convalescence compliquée seulement par des abcès qui se sont constitués aux points d'injection. Guérison complète.

Observation

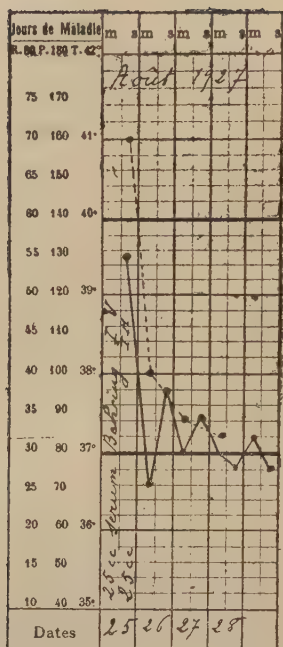
de MM. Nobécourt, René Martin, Bize, Laffaille

(Résumé)

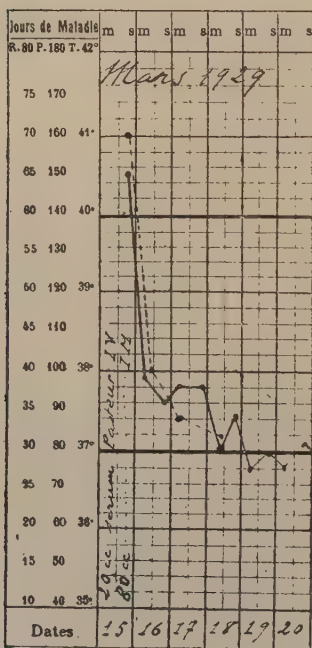
I... A., Polonaise, âgée de 9 ans. Malade depuis 24 heures. A son entrée, scarlatine évidente. Angine intense érythémato-pul-tacée accompagnée d'une légère adénopathie sous-maxillaire. Température à 39°2, pouls à 130.. Rien ne pouvait faire songer à une forme maligne de scarlatine.

Le lendemain matin, lorsque nous revoyons la malade, le tableau est complètement transformé. Elle est inerte dans son lit, subcomateuse ; les yeux demi-fermés, elle ne s'intéresse à rien et ne répond pas aux questions. La température s'est élevée à 40°6, le pouls presque incomptable, bat à 180, la tension artérielle est de 7 $\frac{1}{2}$ 6. L'éruption reste toujours discrète, mais de larges placards rouges, cyanotiques, sont visibles au niveau des genoux, des régions fessières, des coudes et même de l'abdomen. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Les urines sont foncées, rares, mais ne contiennent pas d'albumine.

Immédiatement, **devant cet état à peu près désespéré**, on fait à 9 heures de l'huile camphrée, de l'extrait surrénal, et 90 cmc de sérum antiscarlatineux. Les résultats de cette sérothérapie sont excellents ; cinq heures après l'injection, vers les 2 heures,



OBSERV. 1. — Mad... Br...
Scarlatine maligne traitée par
le sérum de Behring. Effet thé-
rapeutique évident.



OBSERV. 4. — Lef.. Jea...
Forme hypertoxique, traitée
par le sérum de l'Institut Pas-
teur.

l'enfant sort de sa torpeur ; elle reprend complètement connaissance vers les 5 heures et n'a plus à cette heure que 39°5. Le lendemain matin, la température tombe à 37°8, le pouls à 115. Le surlendemain, la température est à 36°8, le pouls à 90.

L'évolution par la suite est normale, mise à part une légère réascension de la température vers le 22 Juin, répondant à de petits accidents sériques.

En résumé, scarlatine peu grave pendant les quarante-huit premières heures, puis prenant le troisième jour un caractère de haute malignité. Une seule injection de 90 cc. de sérum antiscarlatineux suffit à juguler les accidents, dont le pronostic semblait désespéré.

Scarlatines guéries après complications streptococciques

OBSERVATION 12. — Lem., A., 10 ans.

Enfant âgée de 10 ans entrée à Claude Bernard le 25 juin pour angine.

A l'entrée température à 40°, état général très touché. L'examen de la gorge permet de constater une rougeur intense diffuse avec un enduit blanchâtre sur l'amygdale droite. L'ensemencement montre qu'il ne s'agit pas de diphtérie.

Le 27 juin apparaît l'éruption de type habituel, très foncée avec trainées hémorragiques au niveau des plis.

L'état général s'est aggravé.

L'enfant est prostrée, abattue, inerte, les lèvres sèches fendillées, la langue desquamée sur les bords, sèche également.

La température est à 39°4.

Le pouls très rapide mal frappé 140.

L'enfant n'urine pas depuis 24 heures.

T. A. : max. : 9 (Pachon).

Une hémoculture faite à ce moment restera négative.

On injecte 100 cm³ de sérum de Dick.

Le 28 : grande amélioration de l'état général. Chute thermique à 38°2. L'enfant est beaucoup plus présente. L'éruption a pâli. Le pouls est bien frappé, régulier.

500 cm³ d'urine où l'examen montre des traces d'albumine.

Les jours suivants 29 et 30 juin l'enfant reçoit encore 100 cm³ de sérum de Dick. Etat général très bon. Mais malgré la dose élevée de sérum la température s'élève de nouveau le 2 juillet et on assiste à l'évolution d'une double otite, sans complication grave d'ailleurs.

Sortie guérie le 23 juillet.

OBSERVATION 13. — Hot..., Cl., 22 ans.

Entre à l'hôpital le 11 octobre. L'affection a débuté le 10 par vomissements, angine, céphalée, température élevée.

A l'entrée : Etat général très touché.

Température à 40°. Pouls 160.

La langue est sèche rotie, la gorge très rouge. L'éruption est extrêmement discrète. Dypnée toxique à 40. La malade est dans un état d'asthénie extrême.

On injecte 25 cm³ de sérum de Behring intra-musculaire.

Le 12 : Détente très nette. Température à 37,6, pouls à 110. La malade n'est plus dyspéique et se sent beaucoup mieux.

Le 13. Reprise de la température à 38°6.

Cet état fébrile est nettement en rapport avec l'angine qui demeure accentuée, les deux amygdales très grosses, la déglutition impossible. Il existe même un peu de trismus.

Cet état infectieux se prolonge 5 jours sans toutefois revêtir de nouveau les caractères alarmants du début. Il n'a plus été fait de sérum. Suites normales.

OBSERVATION 14. — Fort... B., 17 ans.

Entrée le 3 janvier 1929.

Scarlatine sévère avec température élevée, signes nerveux.

L'injection de 100 cm³ de sérum de Pasteur, au 5^e jour, entraîne une amélioration très franche avec chute à pic de la température.

Au bout de 48 heures on assiste à une reprise des signes infectieux et l'examen permet de constater une sinusite qui va évoluer en 15 jours.

La malade sort guérie au 50^e jour.

OBSERVATION 15. — Mme R..., 21 ans.

Entrée à Claude Bernard le 16 octobre. Début le 13.

Scarlatine maligne avec agitation, dyspnée sine materia, délire.

Température 40°8. Pouls 130.

Eruption intense généralisée. Gorge très infectée.

T. A. : 12-7.

On injecte 80 cm³ de sérum anti-scarlatineux Pasteur dont 20 intra-veineux.

Amélioration nette, chute thermique, disparition des signes nerveux.

Mais au 7^e jour reprise thermique en rapport avec une sinusite. Suites normales.

OBSERVATION 16. — Ni... Mau..., 5 ans 1/2 (Résumé).

Entré le 10 juillet. Début l'avant-veille. A l'entrée, scarlatine très sévère avec hyperthermie, pouls petit très rapide, éruption intense, délire.

Le malade reçoit 10 cm³ de sérum de Behring concentré.

Le lendemain chute thermique. L'éruption a pâli. Etat général notablement meilleur.

Les jours suivants otite compliquée de mastoïdite nécessitant une intervention. Sorti guéri le 25 août.

OBSERVATION 17. — Pay... Al.,

Scarlatine sévère, entrée le 20 octobre 1927. Début la veille : angine très douloureuse. Température 39°8.

Le 23. L'état général s'aggrave. Température très élevée,

40°. La gorge demeure très infectée : grosse rhino-pharyngite purulente. Amygdale droite très volumineuse. Pas d'albumine.

On injecte 25 cm³ de sérum de Behring.

Le 24. Chute thermique. Amélioration nette de l'état général. Cette amélioration se maintient pendant 3 jours.

Le 27. Reprise thermique et apparition d'un érysipèle de la face, dont l'évolution sera normale.

Sortie guérie le 29 novembre.

OBSERVATION 18. — Mme Lef..., 29 ans.

Malade entrée à l'hôpital le 15 juin.

Début le 13 par un malaise général d'abattement. En même temps dysphagie très marquée, céphalée, vomissements. L'éruption est apparue le lendemain 14 juin.

A l'examen, le 15 juin, l'éruption est en pleine efflorescence. La gorge est très rouge, les amygdales très augmentées de volume.

L'état général est grave, la température à 40°6. Le pouls bat à 140. La tension artérielle à 10-6.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

La malade, très abattue, répond difficilement aux questions, ne peut se tenir assise.

On injecte 25 cm³ de sérum de Dick intra-musculaire et 25 cm³ sous-cutané.

Le 16 juin. L'état général est transformé. La température est tombée à 38°5. La malade, très présente, se sent beaucoup mieux. Le pouls bat à 100.

La malade se plaint de douleurs au niveau du poignet droit qui est un peu tuméfié.

Elle reçoit 50 cm³ de sérum de Dick.

Le 17 juin. L'amélioration de l'état général va en progressant, bien que la température se maintienne à 38°2.

Pouls : 96. T. A. : 12-7 (Vaquez).

Arthralgie du poignet gauche.

L'affection semble évoluer vers la guérison quand, **le 20 juin,**

On assiste à une reprise de la température qui s'élève à 39°. Dans les heures qui suivent apparaît un érysipèle de la face.

Cet érysipèle a évolué normalement en une huitaine de jours. La convalescence s'est poursuivie sans incident.

Malades améliorés par le sérum et décédés au cours du syndrome infectieux secondaire

OBSERVATION 19. — Tou... Hen..., 19 ans.

Début le dimanche soir 29 avril. Le malade est pris brutalement en pleine santé d'une faiblesse, puis de violents frissons, d'angine et de vomissements. Dès le début il existe une sensation d'oppression très marquée.

Après une nuit d'insomnie complète la température le lundi matin atteint 40°9. Le soir l'éruption apparaît et le malade est dirigé sur Claude Bernard.

Température à 40°.

Pouls, 140.

Respiration, 40 à la minute, et le malade se plaint de sensation d'étouffement.

Délire. Etat ataxo-adynamique.

La gorge est très rouge, tuméfiée, couverte de fuliginosités.

Langue incomplètement dépouillée.

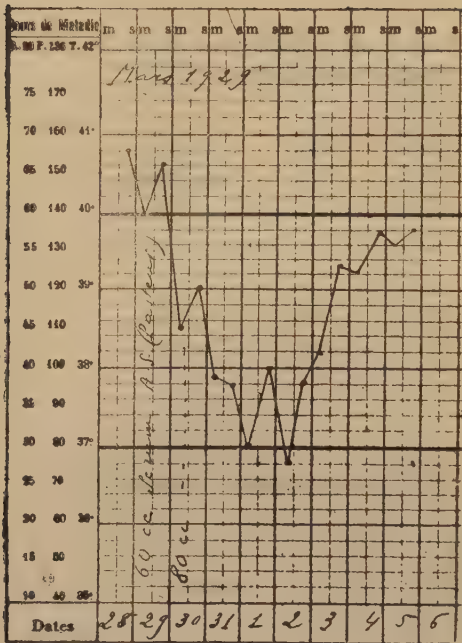
L'éruption est très intense, surtout au ventre et aux membres inférieurs.

T. A. : 10-5 (Pachon). Le malade n'urine pas.

Le mardi 1^{er} mai, à 11 heures, on injecte 10 cm³ de sérum de Behring purifié intra-veineux. Choc immédiat : frisson intense, cyanose, syncope. Sous l'influence d'une injection d'adrenaline ces accidents s'amendent.

Pendant l'après-midi l'agitation et le délire persistent. La température s'élève à 41°3. Traitement : huile camphrée, goutte à goutte rectal, sérum glucosé.

Le 2 mai, le malade est transformé, et on a l'impression d'une véritable résurrection :

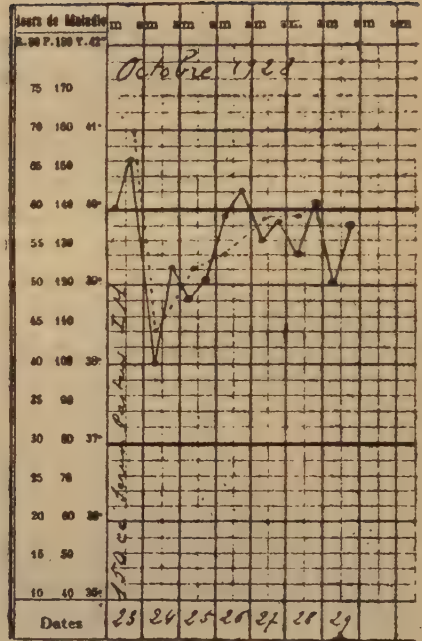


OBSERV. 21. — Dup... Cl...

Action du sérum sur le syndrome toxique du début de la scarlatine.

Déferescence. Reprise des signes infectieux.

Mort par streptococcémie.



OBSERV. 23. — F... S...

Amélioration momentanée due au sérum. Mort par streptococcémie.

- Le malade est calme. Plus de délire.
- La température est tombée à 38°.
- Pouls à 100.
- Sensation d'oppression disparue. 20 respirations à la minute.
- L'éruption est presque totalement effacée et on en trouve seulement des traces sur les flancs et le dos.
- La langue est entièrement dépouillée. La gorge demeure ardente et sèche.

En somme, amélioration considérable de l'état général.

L'examen des urines, épaisses, boueuses, montre des traces d'albumine.

Le 3 mai. Brusquement l'état général s'altère de nouveau. La température est remontée à 39°8.

L'agitation, le délire ont réapparu.

L'exanthème persiste très marqué : la gorge demeure rouge, sale, recouverte de mucosités.

Pendant 3 jours cet état infectieux grave persiste sans que l'on puisse trouver de localisation. Deux hémocultures resteroient négatives.

Ce n'est que tardivement qu'apparaissent des signes pulmonaires : expectoration purulente verdâtre, matité à la base droite, souffle.

Puis otites bilatérales.

Mort le 19 mai dans un tableau d'infection généralisée avec suppurations multiples.

OBSERVATION 20. — Cres... R..., 24 ans.

Malade atteint de scarlatine sévère, entré le 20 mars 1929.

Température très élevée, pouls filant, prostration.

Injection de 100 cm³ de sérum de Pasteur intra-musculaire.

Amélioration immédiate de l'état général et défervescence thermique en 3 jours.

Pendant 4 jours l'apyrexie se maintient. Puis reprise des phénomènes infectieux : frissons répétés, température à 40°.

L'hémoculture montre la présence de streptocoques dans le sang : mort au 18^e jour de l'affection.

OBSERVATION 21. — Dup., Cl., 38 ans (Résumé).

Début le 27 mars ; est envoyé à l'hôpital le 28.

A l'examen, le 29, on constate une éruption de type hémorragique ; la température est à 40°5, le pouls à 170. Dyspnée toxique à 40.

Rougeur intense de la gorge avec enduit blanchâtre sur les amygdales : l'ensemencement n'y montre que du streptocoque.

Le malade est agité, délirant.

Injection de 60 cm³ de sérum anti-scarlatineux.

Le 30. Chute thermique. Amélioration considérable de l'état général et disparition des signes d'intoxication.

Le 31. La défervescence s'accomplit normalement et les jours suivants le malade semble hors d'affaire.

Le 4 avril. La température s'élève à 39°2.

Frissons.

Etat général grave de nouveau.

L'hémoculture montre la présence de streptocoques dans le sang.

Décès le 6.

OBSERVATION 22. — R., R.,

Entré le 19 décembre 1927.

Scarlatine maligne. Température à 41. Dyspnée. Agitation. Incontinence des sphincters. Délire.

Reçoit au 6^e jour 25 cm³ de sérum de Behring dont 15 intraveineux.

Très rapidement chute de la température à 38°, amélioration de l'état général, disparition de l'éruption.

Mais 2 jours après réascension thermique, Apparition d'une arthrite suppurée. Mort par septicémie le 20^e jour.

OBSERVATION 23. — Fed... Suz..., 21 ans (Résumé).

Entrée le 23 octobre 1928. Début la veille. Scarlatine hémorragique très sévère. Asthénie profonde. Etat ataxo-adynamique. Pouls 160. Température 40°5. Agitation, dyspnée, délire.

On injecte 150 cm³ de sérum de Dick, intra-musculaire.

Le lendemain, amélioration nette. Chute thermique. Pouls 108. Malade présente, ne délire plus.

Les jours suivants reprise des phénomènes infectieux.

Hémoculture le 27 octobre (streptocoque).

Morte le 29 octobre.

Echecs de la sérothérapie

OBSERVATION 24. — Mme Crep..., 43 ans.

Entre à Claude Bernard le 11 décembre 1928 pour une scarlatine dont les premières manifestations sont apparues le 8, trois jours auparavant.

A son entrée à l'hôpital on constate l'existence d'une éruption scarlatineuse mais hémorragique. Il existe de nombreuses pétéchies aux plis de flexion : la moindre pression fait apparaître de petites ecchymoses.

La langue est vernissée, sèche, rôtie. Piliers et amygdales sont recouverts d'un enduit abondant érythémato-pultacé. Les ganglions sous-maxillaires sont durs et empâtés.

La température est à 38°2.

Le pouls bat à 168.

T. A. : 11 $\frac{1}{2}$ — 8.

La malade, très abattue, est dans un état grave. Dyspnée sine materia (44 respirations par minute). Incontinence des urines.

Rien à signaler à l'examen des différents appareils.

Traitement : 25 cm³ de sérum de Behring intra-veineux ; 100 cm³ de sérum de Pasteur intra-musculaire. De plus huile camphrée, surrénale, etc.

Le 12. Eruption généralisée, pas extrêmement intense. Pouls à 125. Mais l'état général demeure grave. L'asthénie s'est accentuée.

La malade répond difficilement. Il existe de nombreuses ecchymoses. Pas d'hémorragie des muqueuses.

Elle reçoit encore 100 cm³ de sérum de Pasteur.

Mort dans la nuit du 12-13.

Cette observation est intéressante, parce que le sérum a été fait à doses suffisantes et au 3^e jour.

OBSERVATION 25. — Vig... A..., 27 ans, imprimeur.

Malade depuis le 8 février. Début brusque par céphalée, fièvre, diarrhée, angine sévère d'emblée.

L'éruption est apparue le 10.

Le 12. Eruption généralisée, pas extrêmement intense.

Température à 40°8.

Pouls 160, très faible.

T. A. : 9-5 (Pachon).

A l'auscultation les bruits du cœur sont assourdis avec, à la pointe, un souffle systolique intense, s'atténuant en position assise et qui semble extra-cardiaque.

Rougeur diffuse intense de toute la gorge avec muco-pus sur les amygdales qui ne sont pas hypertrophiées.

L'état général est très touché.

On injecte intra-musculaire 200 cm³ de sérum de Pasteur.

Aucun effet.

Décès le 13 février avec une température à 41°.

Echec du sérum fait au 4^e jour de l'affection.

OBSERVATION 26. — Col... J..., 55 ans.

Entrée le 2 avril, atteinte de scarlatine maligne dont le début remonterait à 3 jours.

Injection de 140 cm³ de sérum de Pasteur intra-musculaire et 40 cm³ intra-veineux.

Aucun effet. Décès 24 heures après l'entrée.

OBSERVATION 27. — Mme Lec..., 21 ans $\frac{1}{2}$.

Scarlatine maligne, entrée le 28 février, malade depuis le 26. L'éruption est hémorragique avec suffusions sanguines sous-cutanées au niveau des plis. Hyperthermie, prostration, dyspnée.

Injection de 80 cm³ de sérum de Dick le 1^{er} et le 2 mars.

Aucune action. Décès le 3 mars.

Malades insuffisamment ou trop tardivement traités

OBSERVATION 28. — Pug... S...

Début le 1^{er} juin par angine accompagnée de fièvre à 40°, vomissements.

Eruption le 2, caractéristique sans taches purpuriques.

Langue décapillée. Angine intense.

Etat général grave : prostration, délire, pouls 130. T. A. : 12 $\frac{1}{4}$. 10 (Pachon).

Le 5 et le 6 juin la malade reçoit 70 cm³ de sérum de Dick intra-musculaire. De plus, le 6, on lui injecte 100 cm³ de sérum de convalescent.

Aucun effet sur l'évolution. La température s'élève à 41° le 6 juin et la malade succombe.

Le sérum a été fait à doses suffisantes, mais tardivement, au 5^e et au 6^e jour. Il semble n'avoir eu aucune action.

OBSERVATION 29. — Fleu... A., 25 ans $\frac{1}{2}$.

Entré le 4 août 1927.

Début 5 jours auparavant. Le malade est dans un état d'abattement profond.

Dyspnée toxique : 60 respirations par minute.

Eruption intense astacoïde, purpurique au niveau des plis.

Température à 40, pouls à 110, T. A. 7 $\frac{1}{2}$ — 4 (Pachon).

Rien à l'examen des différents appareils.

Il faut noter que ce malade a déjà eu la scarlatine dont il a été soigné dans ce même pavillon Pasteur en 1916.

Reçoit 280 cm³ de sérum de Dick en 24 h.

Aucun effet : mort 48 heures après son entrée.

SCARLATINE ET DIPHTÉRIE ASSOCIÉES

OBSERVATION 30. — Bio. Re., 25 ans.

Entrée au 5^e jour d'une scarlatine très sévère avec hyperthermie, tachycardie, agitation.

De plus enduit pseudo membraneux de nature diphtérique dans la gorge.

Le malade reçoit 60 cm³ de sérum antiscarlatineux (au 6^e jour) et 220 cm³ de sérum antidiphtérique en 48 heures.

Mort le 3^e jour.

Objections à la méthode

L'action du sérum antiscarlatineux a néanmoins été contestée. Selma Mayer, et quelques auteurs allemands qui n'apportent d'ailleurs que des statistiques assez courtes, restent sceptiques.

Ciuca, en Roumanie, a vivement attaqué la méthode. Se servant de sérums préparés à l'Institut du P^r Cantacuzène, il constate que « d'une façon générale ces sérums « n'ont exercé qu'une action des plus douteuses. Dans les « formes toxiques, nous n'avons pu constater — dit-il « — ni désintoxication rapide du malade, ni amélioration rapide des symptômes tels que nous avons la coutume de les observer après l'emploi du sérum de convalescent... ».

Or, ces sérums ne donnaient pas le phénomène d'ex-

tion ou provoquaient une extinction infiniment « moins intense qu'un sérum antistreptococcique polyvalent ». Cette inactivité thérapeutique et expérimentale montre qu'il s'agissait de mauvais sérum. Il arrive que, sans raison connue, l'immunisation d'un cheval échoue et que son sérum ne contienne ni agglutinine ni antitoxine.

On a reproché également aux statistiques favorables d'avoir été dressées dans des pays où la maladie est habituellement bénigne. En réalité, la scarlatine revêt assez souvent, même dans nos pays, une allure meurtrière. La série d'observations que nous rapportons concernait des scarlatines malignes présentant des signes de haute gravité. Il en est de même des observations de M. Nobécourt et ses collaborateurs. Les résultats de M. Ciuca proviennent d'un pays où la scarlatine est demeurée très grave. Mais en Yougo-Slavie où elle est d'une sévérité au moins égale, le P^r Todorovitch a obtenu des résultats remarquables. La sérothérapie a transformé le pronostic de la scarlatine dans ce pays au point d'y apparaître supérieure dans ses effets à la sérothérapie antidiphtérique.

B) SERUM DE CONVALESCENT

Le sérum de convalescent donne des résultats incontestables dans le traitement des scarlatines malignes, néanmoins pas aussi constants que les sérums expérimentaux. La différence de teneur en antitoxine que met en évidence l'épreuve de la neutralisation permettait de prévoir cette inégalité d'activité thérapeutique. Le sérum de convalescent renferme en effet 1.000 à 2.000 doses d'antitoxine par cc, donc cinq à dix fois moins que le sérum expérimental. De plus on sait que le sérum d'un sujet peut éteindre une éruption et en respecter une autre : d'où la nécessité de n'employer que des sérums polyvalents provenant de plusieurs malades.

Le moment le plus favorable pour la récolte est compris entre le 30^e et le 40^e jour après le début de la maladie. On choisit des individus qui ne soient atteints d'aucune lésion aigue ou chronique, en particulier qui n'aient pas été touchés par le syndrome infectieux secondaire.

Les sérums provenant de plusieurs malades sont mélangés, chauffés à 56° pendant une demi-heure, puis conservés à la glacière en ampoules scellées.

Les règles d'emploi sont celles que nous avons déjà indiquées pour le sérum expérimental :

— Injection le plus précoce possible, dans les 3 ou 4 premiers jours.

— Doses suffisantes : la teneur en antitoxine étant ici plus faible, il ne faut pas craindre d'atteindre des doses très élevées : 100, 200 cmc.

— Les injections se pratiquent habituellement dans les muscles. Dans les cas très graves il faut employer la voie intra-veineuse.

Les résultats sont calqués sur ceux qui sont obtenus avec le sérum expérimental, et ici encore on observe des résurrections chez des malades dont l'état paraissait désespéré. Les travaux de Wirzbacher, Reiss et Jungmann, Langer, Heubner, Mironesco, Weaver, Zingher ont bien établi ces résultats.

Néanmoins la plupart des auteurs admettent la supériorité du sérum expérimental sur le sérum humain. Certains pourtant demeurent fidèles à ce dernier ou tout au moins le jugent égal à l'antitoxine préparée suivant la méthode de Dick ou de Dochez :

Bode, dans un important article récent, a présenté un plaidoyer en faveur du sérum de convalescent. Il rappelle la statistique de Keinz et Widfeldt portant uniquement sur des cas graves :

	61 malades non traités	237 malades traités par le sérum de convalescent
Morts précoces	50,5 %	10,5 %
Morts tardives	19,8 %	7,2 %
Total.....	70,3 %	17,7 %

Bly a communiqué des cas très favorables. Gordon, Bernbaum et Sheffield dressent la courbe thermique moyenne de deux lots de sujets, les uns traités par l'antitoxine scarlatineuse, les autres par le sérum de con-

valescent : ces courbes sont superposables et l'effet thérapeutique identique.

Mais il faut surtout rappeler à ce sujet l'étude de Ciunca, Craciunescu et Bahov qui affirment obtenir avec le sérum humain des résultats bien supérieurs à ceux du sérum antitoxique. Sur 21 scarlatines malignes ils ont obtenus 19 guérisons. Comparativement le sérum anti-scarlatineux ne leur aurait donné que des résultats très médiocres. Nous reviendrons sur cette discussion, mais l'appréciation si favorable de ces auteurs doit être rapprochée de l'opinion de Friedemann et Deicher, pour qui le sérum de convalescent contiendrait des bactériolysines absentes dans le sérum expérimental. Celles-ci compenseraient la teneur beaucoup plus faible en antitoxine.

Nous avons recueilli à la clinique des maladies infectieuses 14 observations de scarlatines très graves traitées par le sérum humain, avec 8 guérisons et 6 décès.

Parmi ces derniers, un cas est imputable à une septicémie streptococcique (Obs. 39). Un autre ne peut être retenu parce que le sérum a été fait trop tardivement (Obs. 40). Il reste 4 échecs, 4 cas où le sérum fait à temps n'a eu aucune action. Ces chiffres confirment les renseignements fournis par l'étude expérimentale, et il semble vraiment que l'action du sérum humain soit moins efficace que celle des sérums expérimentaux.

Notons encore que l'action sur les complications suppuratives est nulle, comme pour le sérum expérimental.

En résumé le sérum de convalescent est moins actif que le sérum anti-scarlatineux mais il possède néanmoins

une efficacité réelle à condition de l'employer à fortes doses.

Sérum de Convalescent **Scarlatines malignes traitées et guéries**

OBSERVATION 31. — M... G., 25 ans.

Malade prise le 22 novembre 1928 de violents frissons, de vomissements répétés et de diarrhée. En même temps élévation de la température à 40°, sensation de sécheresse brûlante de la gorge et dysphagie. Deux jours après apparaît une éruption et la malade se fait hospitaliser.

Le 24 novembre la malade est très abattue, prostrée, répondant difficilement aux questions posées. L'éruption est d'intensité moyenne.

On constate une angine bilatérale érythémato-pultacée. L'haleine est fétide, la langue et les lèvres sont sèches.

Température à 41.

Dyspnée toxique, 44 par minute.

Pouls rapide filant à 200.

T. A. (Vaquez) $7\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$.

Les différents appareils sont normaux. Le foie est un peu augmenté de volume et déborde d'un travers de doigt les fausses côtes.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

En somme tableau de scarlatine maligne.

On injecte 50 cm³ de sérum de convalescent intra-veineux et 70 intra-musculaire.

Le 25 novembre. La température est tombée à 37°8. Le pouls est à 140. La respiration à 40. T. A. $8\frac{1}{2}$ — 6.

L'état général est très nettement amélioré mais l'angine persiste très intense.

La malade reçoit de nouveau 50 cm³ de sérum intra-veineux et 150 cm³ intra-musculaire.

Du 26 novembre au 2 décembre bien que la température continue à osciller entre 38,5 et 38,9, l'état général ne présente plus de caractère alarmant, et va s'améliorer progressivement. On assiste à une diminution progressive et régulière de la dyspnée, en même temps que la tension artérielle se rapproche peu à peu de la normale. La durée de la période fébrile semble en rapport avec l'angine, car dans cette évolution on ne constate aucune localisation autre que les lésions pharyngées.

Suites normales.

L'intérêt de cette observation c'est que les signes de malignité ont brusquement cédé après l'injection de sérum. Par contre l'angine très intense dès le début ne semble avoir été nullement influencée par la médication.

OBSERVATION 32. — Del... F., 20 ans.

Employé à la T. C. R. P., âgé de 20 ans, entre à l'hôpital le 24 janvier 1926.

Il est malade depuis le 23 janvier. Il a été pris brusquement d'angine, avec fièvre, courbature, vomissements.

Le 25 au matin on trouve le malade très abattu, très fatigué. Il ne répond que par quelques sons inarticulés aux questions qu'on lui pose. On note quelques tressaillements musculaires. La température est à 41°.

La langue est très sèche, rouge.

Il existe un peu de stomatite.

Rougeur de tout le fond de la gorge, des amygdales et des piliers. Pas d'enduit pultacé.

L'éruption scarlatiniforme typique est intense, généralisée, prenant un aspect congestif dans le dos.

A l'auscultation les bruits du cœur sont assourdis avec tendance à l'égalisation de 2 silences. Il existe une grosse tachycardie. Le pouls est petit et bat à 160.

La tension artérielle est à 9 — 6 (Vaquez).

L'examen des poumons ne montre rien d'anormal.

Le malade n'a pas uriné depuis 24 h. Pas de globe vésical. En résumé état très grave, marqué par l'hyperthermie, la rapidité du pouls, l'adynamie.

Le taux de l'urée sanguine à cette période est de 1 gr. 50.

Le malade reçoit 60 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire et 60 cm³ intra-veineux.

De plus goutte-à-goutte rectal, huile camphrée, etc...

Le 26 janvier. Très forte amélioration.

La température est tombée à 37°8.

Le malade répond bien aux questions.

Il a eu 2 mictions qui ont donné 800 gr. d'urine dans laquelle on trouve des traces d'albumine.

L'éruption est encore intense et la gorge rouge. Mais la langue est humide, les bruits du cœur bien frappés, le pouls à 100.

T. A. : 11,5 — 6 (Vaquez).

Traitement. 80 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Le 27. L'amélioration persiste. L'état général est bon. Néanmoins la température est remontée à 39°.

Le 28. L'état général demeure très bon, mais la température se maintient à 39°.

Aucune localisation.

Le pouls est à 90. — 2.500 gr. d'urine.

Le 29. Chute thermique.

Convalescence normale.

OBSERVATION 33. — Mme Beq..., 33 ans.

Entre au pavillon Davaine le 14 décembre 1926.

Début il y a 5 jours : dysphagie, vomissements, fièvre.

L'éruption est apparue le 13.

Le 15. Asthénie profonde. La malade s'exprime avec difficulté et répond mal aux questions.

La température est à 39°, le pouls à 130, petit, irrégulier.

L'éruption est intense avec taches hémorragiques sur la face et flexion des membres.

La langue est rouge, décapillée, sèche.

La gorge rouge sombre, sans enduit pultacé.

Le faciès est pâle, terreux, les conjonctives injectées de sang.

Il existe de l'arythmie. Le maxima est à 6, le minima imperceptible.

La malade se trouve dans un état de faiblesse extrême avec dyspnée sine materia.

Anurie complète.

Immédiatement on pratique une injection de sérum de convalescent : 80 cm³ intra-musculaire et 60 cm³ intra-veineux.

Cette injection est suivie de choc, frissons, vomissements, agitation.

Sous l'influence de l'extrait surrénal et de l'huile camphrée ces accidents s'amendent.

Le 16. Amélioration considérable.

La température est à 37°. L'éruption a disparu.

Le Pouls à 100. Tension maxima : 8 $\frac{1}{2}$.

On peut recueillir 250 gr. d'urine contenant de l'albumine.

On injecte de nouveau 80 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Le 18. La malade se sent beaucoup mieux.

Température 36,8.

T. Maxima : 10 (Vaquez).

Urines : 300 gr., présence d'albumine.

Dosage d'urée dans le sang : 2 gr.

L'examen des urines après centrifugation permet de constater de nombreux cylindres.

A dater de cette période la malade est traitée par des injections de sérum hypertonique et des alcalins. La néphrite s'améliore très rapidement et dès le 24 décembre le taux d'urine atteint 1.500 gr. (sans albumine) et l'urée sanguine est retombée à 0,85.

En résumé scarlatine sévère avec anurie. Le sérum de

convalescent provoque un choc avec une chute thermique brutale et une amélioration très nette de l'état général.

OBSERVATION 34. — Tri... M., 11 ans.

L'enfant âgée de 11 ans entre le 8 juin pour une scarlatine.

Début violent le 6 par élévation thermique à 40°2, vomissements, angine, dysphagie.

L'éruption apparaît le lendemain.

Le 9. La température se maintient à 40°.

Eruption intense, pouls petit très rapide, agitation, état général sérieux.

La gorge est rouge, ardente, très sale, tuméfiée.

On injecte 40 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Le 10. Chute brusque de la température à 37,8. Bon état général. La gorge reste rouge, mais l'angine s'atténue.

Cette amélioration s'est maintenue et la température est tombée définitivement. A noter une albuminurie transitoire pendant le 3^e septenaire.

OBSERVATION 35. — Pré... M., âgée de 17 ans, est prise le 5 décembre 1926 d'une forte angine accompagnée de fièvre à 40° et de vomissements. Le 7 apparaît une éruption et la malade est envoyée à Claude Bernard.

Le 7, à l'examen éruption intense généralisée, à tendance hémorragique au niveau des plis. La gorge est rouge, les amygdales volumineuses, douloureuses, les ganglions sous-maxillaires augmentés de volume.

La température est à 39.4.

Le pouls à 130.

La tension artérielle à 10 — 5.

La malade est très agitée, le teint plombé, un peu dyspnéique,

Rien aux poumons.

Urines rares, foncées, sans albumine.

Traitement : goutte à goutte rectal ; huile camphrée ; 80 cm³ de sérum de convalescent.

Le 8 : amélioration des signes généraux.

L'agitation a disparu.

La température est à 38°, le pouls à 88.

On injecte de nouveau 80 cm³ de sérum de convalescent et autant le 9.

Le 10. La température est revenue à la normale.

Convalescence sans complication.

OBSERVATION 36. — Sim. Ch., étudiant.

Entre le 19 mai 1927 pour une scarlatine ayant commencé le 19.

A l'entrée : éruption intense, très accentuée, asthénie extrême avec céphalée et légère dyspnée.

La température oscille entre 39-40°. Pouls 124.

Le malade reçoit 80 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Le lendemain chute de la température à 37,4. Grosse amélioration de l'état général.

Pas de réascension thermique. Convalescence sans complications.

OBSERVATION 37. — Fort., B. (Résumée).

Scarlatine secondairement maligne avec aggravation des symptômes au 6^e jour.

Malade entrée le 3 atteinte d'une scarlatine sévère sans plus.

Le 7 la température persiste élevée, l'état général s'aggrave : agitation, délire, température élevée, pouls très rapide à peine perceptible.

Hémoculture négative.

Injection de 100 cc. de sérum de convalescent.

Le lendemain chute thermique, pouls 110. Etat général très amélioré. Sinusite pendant la convalescence.

OBSERVATION 38. — DUCR... O., 28 ans.

Entrée le 4 avril 1929, pavillon Proust, pour une scarlatine sévère. Début le 2 avril.

La malade est très fatiguée, très abattue.

Eruption intense généralisée, la température atteint 39,8. La gorge est rouge, très infectée, recouverte de muco-pus. Il existe de la dyspnée sine materia. Le pouls est à 150.

Le 6. La malade reçoit assez tardivement, au 6^e jour seulement après le début, 100 cm³ de sérum de convalescent dont 20 intra-veineux.

Le 7 la température est tombée à 37,4. La malade est très présente. Amélioration considérable.

Suites normales.

Sérum de Convalescent

Echecs de la sérothérapie

OBSERVATION 39. — FAL... R., 18 ans.

Début le 2 juin 1927 par frissons, fièvre, vomissements, angine violente.

Entre à l'hôpital le 6.

Le 6. A l'examen état général très atteint.

Faciès vultueux. Malade prostrée, abattue.

La température est à 40°2.

Pouls petit, rapide, incomptable.

Respiration superficielle (48 par minute).

Diarrhée profuse.

La malade reçoit 200 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Le 8. L'état général s'est aggravé.

Asthénie profonde. Bouche sèche, langue rôtie, pouls incompressible.

Il faut néanmoins noter une chute de la température à 38°.

Injection de 200 cc. de sérum de convalescent.

La malade meurt le 9.

Une hémoculture faite le 8 permet de trouver du streptocoque dans le sang.

Dans cette observation, le traitement a été fait trop tardivement (au 5^e, 6^e jour), pour qu'on puisse incriminer l'inefficacité du sérum.

OBSERVATION 40. — Fin... L., 21 ans.

Scarlatine maligne. Entrée à Claude Bernard au 5^e jour de la maladie.

Le 25 mars 1929, à l'entrée, la température est à 40°, le pouls petit, filant, signe nerveux.

La malade reçoit 100 cm³ de sérum de convalescent.

Le 26. La température tombe à 38,4.

Mais l'état général demeure grave. T. A. : 5 $\frac{1}{2}$ — 9.

Traitement : 10 cm³ intra-veineux de sérum de Pasteur ; 100 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Le 27. La température remonte.

L'état général s'altère.

Même traitement que la veille.

Le 28. Mort en hyperthermie, 40°4.

Dans ce cas, la mort est survenue malgré 300 cm³ de sérum de convalescent et deux injections intra-veineuses de 10 cm³ de sérum de Pasteur. Il y a eu une amélioration passagère avec chute thermique après la première

injection. Puis l'affection a repris son allure maligne. Il faut noter que le traitement n'avait été commencé qu'au 5^e jour de l'affection.

OBSERVATION 41. — Fer... R., 24 ans.

Scarlatine maligne entrée le 21 mars.

Le début remonterait à 3 jours avant l'entrée.

Injection de 100 cm³ de sérum de convalescent.

Aucune amélioration.

Mort le lendemain en hyperthermie 41,2.

OBSERVATION 42. — Jeuf... L., 29 ans.

Entré le 5 mars pour une scarlatine dont les premières manifestations sont apparues le 3 mars.

Dès l'entrée l'affection présente des caractères de haute gravité.

Injection de 100 cm³ de sérum de convalescent intra-musculaire.

Aucune amélioration.

Nouvelle injection de 100 cm³ le lendemain.

Mort avec une température à 41,2, quarante-huit heures après l'entrée à l'hôpital.

OBSERVATION 43. — Pou... Ch., 38 ans.

Scarlatine ayant débuté 3 jours avant l'entrée.

A l'examen le 14 avril, scarlatine en apparence banale : la température est à 38,7, le pouls à 110, l'éruption présente les caractères habituels.

Le 15 avril. L'état général s'est brusquement aggravé, la température est à 39°6, la malade prostrée, très abattue, le pouls petit, filant, la tension artérielle à 6 $\frac{1}{2}$ — 10.

Injection de 100 cm³ de sérum de convalescent.

Aucun effet. Décès le 16 avril.

OBSERVATION 44. — Ping... S., 36 ans.

Début le 4 mars. Entre à Claude Bernard le 5.

A l'examen le 6 on constate une scarlatine simplement accentuée.

Le 7 l'état général s'est beaucoup aggravé. Des signes de malignité sont apparus.

On injecte 100 cm³ de sérum de convalescent.

Aucun effet. Décès le 8.

SEROPROPHYLAXIE

La valeur prophylactique du sérum anti-scarlatineux a été attestée par de nombreux travaux (Kitzhope, Harries, Hervey et Fellowes, Kelsey, Lees, Castex et Gonzalez...). Récemment René Martin et Laffaille ont relaté l'étude de deux petites poussées épidémiques qui ont été enrayées par le sérum employé à titre préventif. De ces observations il se dégage que des doses de 2 à 5 cc. protègent un enfant, 5 à 10 cc. un adulte. Ce sont d'ailleurs les doses qui suffisent à faire virer la R. d. D.

Mais cette immunité passive n'est que temporaire et ne dure qu'une vingtaine de jours. Le même fait avait déjà été constaté pour la diphtérie. Passé ce délai, l'intra-dermo-réaction redevient positive et des contaminations peuvent se produire.

La séroprophylaxie scarlatineuse n'est donc indiquée que dans quelques cas particuliers, lorsque par exemple on veut mettre à l'abri de l'infection un sujet qui, du fait de son état, ne pourrait faire les frais de la maladie, par exemple la femme enceinte chez qui la scarlatine est souvent maligne. En pratique, en dehors de cas d'exception, la faible densité des épidémies scarlatineuses sous nos climats, leur bénignité habituelle, n'engage guère à

en user étant donné les inconvénients anaphylactiques. A ce point de vue l'emploi du sérum de convalescent serait plus recommandable que celui de l'antitoxine scarlatineuse.

Sérum anti-scarlatineux et chocs

On s'est demandé si l'action thérapeutique du sérum n'est pas dû simplement à un choc protéinique. Coste, à Claude-Bernard, a provoqué dans quelques scarlatines de gravité diverse des chocs par injection intra-veineuse de vaccin anti-chancrelleux, sans obtenir de modifications nettes dans l'allure clinique de la maladie. De plus, la plupart des observations relatant l'influence favorable de la sérothérapie ne mentionnent pas de choc. En réalité le sérum anti-scarlatineux peut être assimilé aux autres sérums anti-toxiques diphtérique ou tétanique dont la richesse en anticorps mesure la valeur curative.

Dans les observations citées ici, nous trouvons quelques exemples de chocs dont un extrêmement intense (Obs. 2). Le sérum avait été employé par voie intra-veineuse.

Notons à ce propos que le sérum de convalescent expose aussi à des chocs (Obs. 33). Il déterminerait une réaction légère dans 75 % des cas selon Ciuca, et Bode a rassemblé 4 cas de mort après injection intra-veineuse. Il est donc nécessaire de pratiquer ces dernières avec les précautions d'usage.

Il faut pourtant reconnaître que dans la majorité des cas les réactions sont minimales ou nulles, aussi bien avec le sérum expérimental que le sérum humain.

CHAPITRE III

Mode d'action et nature de l'antitoxine scarlatineuse

Nous avons indiqué les fondements biologiques et cliniques sur lesquels repose la conception d'une antitoxine scarlatineuse spécifique.

En dépit des arguments apportés, certains points demeurent très débattus comme pour tout ce qui concerne l'étiologie streptococcique de la scarlatine.

On a ainsi contesté :

— *La spécificité de l'antitoxine scarlatineuse :*

De nombreux travaux tendent à prouver qu'il n'existe pas de différences foncières entre le sérum anti-scarlatineux et les autres sérums anti-streptococciques.

— *L'existence même de l'antitoxine scarlatineuse.*

Certains auteurs ont en effet voulu voir dans la scarlatine le résultat d'un conflit d'ordre allergique qui serait

adû à une sensibilisation de l'organisme aux produits streptococciques. Cette doctrine ne nécessiterait donc pas la présence d'une toxine vraie capable de provoquer une réponse antitoxique : d'où les travaux importants de M. de Groër pour prouver l'inexistence de l'antitoxine scarlatineuse.

Dans ce chapitre nous suivrons donc le plan suivant :

A) Etude comparée des sérums anti-streptococciques et anti-scarlatineux.

B) Théorie allergique et étude critique de l'antitoxine scarlatineuse.

C) Les conceptions actuelles sur la nature de cette antitoxine.

A) SÉRUM ANTI-SCARLATINEUX ET SÉRUM ANTI-STREPTOCOCCIQUE

La supériorité du sérum anti-scarlatineux sur l'ancien sérum de Moser serait due, d'après les Dick, à l'emploi dans l'immunisation des chevaux de filtrat érythrogène spécifique. De même le sérum de Dochez devrait ses propriétés à l'exacte sélection des germes inoculés, tous bons toxigènes, contrairement au sérum de Moser qui était préparé avec des germes de valeur très inégale à ce point de vue. En somme toute la théorie repose sur la spécificité du streptocoque scarlatin. Or cette spécificité est actuellement très contestée. C'est là une question extrêmement complexe qui a donné lieu à de très importants travaux auxquels il est impossible d'apporter pour le moment une conclusion formelle. Néanmoins notre étude de la sérothérapie anti-scarlatineuse ne serait pas complète si nous n'exposions pas très brièvement l'état actuel de ce problème. Pour divers auteurs (Boene, Schmidt, Kilian, Ben Schabetaï, etc...) des sérums préparés à partir de streptocoque érysipélateux, puerpéraux ou de provenances diverses, agiraient efficacement dans la scarlatine, produiraient l'extinction, et inversement le sérum anti-scarlatineux donnerait de bons résultats dans l'érysipèle et d'autres affections streptococciques.

Le rapport de MM. Sacquépée et Liégeois contient l'étude d'un sérum de cheval préparé à l'aide d'un streptocoque chirurgical (mastôidite), qui présentait tous les caractères du streptocoque scarlatin. Ce sérum agglu-

tinait la souche homologue et, à un taux plus élevé, les streptocoques scarlatins. Pur, il éteignait l'exanthème scarlatin sur le diamètre d'une *paume de main*. Cette extinction était définitive. Injecté dans les muscles, ce sérum faisait blanchir la peau sur une aire étendue. Il neutralisait franchement 10.000 doses cutanées. Il possédait d'actives vertus thérapeutiques.

C'est un bel exemple de sérum très efficace contre la scarlatine, et contre la toxine scarlatineuse, et obtenu cependant avec un germe « non spécifique ».

Les techniques bactériologiques permettent-elles de définir la spécificité du streptocoque scarlatin, et par suite de l'antitoxine scarlatineuse ?

Presque tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le streptocoque scarlatin appartient à la classe des streptocoques hémolytiques. Même dans les cas où la gorge des scarlatineux convalescents héberge un streptocoque anhé-molytique voisin à première vue du « *viridans* », il semble qu'il ne s'agisse pas de viridans véritable mais bien de streptocoques hémolytiques dégradés, qui par des techniques appropriées peuvent retrouver la propriété d'hémolyse (Friedemann et Deicher).

Il est donc admis que le streptocoque scarlatin appartient au groupe hémolytique, et il serait défini, dans ce groupe, d'après les Dick, par le pouvoir toxigène.

Pour établir sa spécificité il faut donc :

1) Qu'il soit doué du pouvoir toxigène à l'exclusion des autres streptocoques hémolytiques.

2) Qu'il constitue un type identifiable par l'agglutination, la réaction de fixation, etc...

1) LE POUVOIR TOXIGÈNE

Notons d'abord que ce pouvoir toxigène n'est pas fixe pour une souche donnée, mais variable ainsi que le pouvoir hémolytique lui-même suivant les conditions plus ou moins favorables où végète le germe. Néanmoins et à condition de ne pas se limiter à des dilutions trop étendues, il semble que les germes isolés de la gorge au début de la scarlatine soient en règle doués du pouvoir toxigène. Mais ce pouvoir est-il l'attribut caractéristique du streptocoque scarlatin ?

A cette question d'importance capitale les travaux des divers auteurs apportent les réponses les plus contradictoires.

Certains concluent nettement à la banalité du pouvoir toxigène, propriété de tous les streptocoques hémolytiques.

William, Paraf, Kramer et Francziski, Eagle, Billing, Selma Mayer, Kleinschmidt, Kirbride et Wheeler trouvent toxigènes des streptocoques non scarlatins, de même que Frank et Mac Lachlan.

MM. Sacquepée et Lesbre, étudiant 27 souches de streptocoques dont 25 hémolytiques provenant de mastoïdite, d'otite, de phlegmons, d'abcès centraux de systicémies chirurgicales leur prouvent un pouvoir toxigène comparable à celui des streptocoques scarlatins et simplement un peu moins fort que celui de ces derniers.

Rosenow trouve des résultats analogues et conclut que la spécificité du streptocoque scarlatin ne serait qu'une propriété acquise et passagère.

Enfin Audo Kurauchi et Ozaki apportent un travail très important où il apparaît que les streptocoques hémolytiques produisent

tous des toxines mais de force décroissante suivant qu'il s'agit de germes scarlatins, érysipélateux ou chirurgicaux. Ils montrent par contre qu'il est difficile d'opposer différents types de toxine scarlatineuse, érysipélateuse, etc..

D'autres travaux plaident au contraire en faveur de la spécificité de la toxine scarlatineuse.

Friedemann et Deicher, en dehors de la scarlatine, ne trouvent toxigène aucun streptocoque hémolytique. Jacobson conclut dans le même sens.

Kundratitz, étudiant les toxines non scarlatineuses, note qu'elles sont incapables de réaliser l'érythème scarlatineux expérimental et qu'elles ne peuvent être considérées comme identiques au filtrat scarlatin.

Enfin, poussant la spécificité de chaque toxine au maximum, Birkaug isole une toxine spécifique du streptocoque érysipélateux. Il fonde, sur ce fait, une physiopathologie de l'érysipèle calquée sur celle admise par les Dick pour la scarlatine et une sérothérapie spécifique correspondante.

Il semble que la vérité soit entre ces opinions extrêmes.

Notre Maître, M. le Professeur Teissier, reprenant avec Coste l'étude des toxines érysipélateuses, notent les faits suivants :

— Les épreuves de neutralisation de ces toxines par le sérum anti-scarlatineux ne donnent que des résultats partiels.

— Ces toxines ne paraissent pas douées du pouvoir de provoquer le rash expérimental : une dose élevée d'une toxine polyvalente érysipélateuse ne provoque qu'un placard localisé érysipéloïde, au point injecté.

— En revanche, elles donnent chez les sujets non érysipélateux des intra-dermo-réactions qui n'offrent avec la R. de D. pas plus de discordance que celles fournies par diverses toxines scarlatineuses monovalentes.

En confrontant les observations des divers auteurs, on arrive provisoirement aux conclusions suivantes : Streptocoques scarlatin et érysipélateux émettent chacun des principes solubles très voisins les uns des autres à en juger par les intra-dermo-réactions, à la condition d'expérimenter avec des toxines polyvalentes.

Néanmoins entre ces deux principes il existe des différences :

— La toxine érysipélateuse est moins active que la toxine scarlatineuse.

— Elle est moins bien neutralisée par le sérum anti-scarlatineux.

— Elle ne semble pas avoir de pouvoir érythrogène général.

Parmi les autres streptocoques hémolytiques on peut en trouver de très fortement toxigènes qui reproduisent les caractères du streptocoque scarlatin. Mais de tels faits sont plutôt rares et dans l'ensemble les streptocoques hémolytiques banaux sont beaucoup moins toxigènes que les germes provenant d'érysipèle ou de scarlatine.

Ces différentes toxines s'apparentent par des propriétés communes et semblent pourtant différer par certains points essentiels. La purification de ces toxines est encore mal étudiée et une analyse plus exacte des filtrats streptococciques, connus seulement sous leur forme brute,

permettrait sans doute de préciser ce qui distingue les toxines scarlatineuses et érysipélateuses.

Provisoirement, à en juger par le pouvoir toxigène, il n'existe donc pas de spécificité absolue du streptocoque scarlatin.

2) AUTRES PROCÈDÉS D'IDENTIFICATION

a) *Agglutination.*

Les premières recherches permirent d'espérer qu'on pourrait, par cette méthode, fonder des classifications aussi précises pour le streptocoque que pour d'autres germes.

Dès 1903 Moser et Von Pirquet préparent un sérum anti-scarlatineux agglutinant spécifiquement le streptocoque scarlatin. Nous ne résumerons pas les très importants travaux repris ensuite par Rossival et Schick, Nakayama, et les auteurs américains en particulier Tunnickliff, Bliss, Gordon, Stevens et Dochez.

De ces premiers travaux semblait résulter la possibilité de classifications où les types sérologiques correspondaient aux aptitudes pathogènes. Eagle distinguait d'après l'agglutination trois groupes sérologiques de streptocoques : scarlatineux, érysipélateux, puerpéral. Pour certains auteurs les résultats étaient si nets que la recherche de l'agglutination paraissait applicable au diagnostic de la scarlatine.

En réalité ces conclusions étaient prématurées. Les mêmes auteurs, poursuivant leurs expériences, ont dû le reconnaître.

Stevens et Dochez, dans leur dernier mémoire, étudiant deux groupes de streptocoques scarlatineux d'une part, érysipélateux d'autre part, ne peuvent arriver à établir par l'agglutination des caractères spécifiques pour chacun de ces groupes. Ils constatent

même entre les souches d'un même groupe des différences plus sensibles qu'entre les souches de chacun des deux groupes. Il devient par suite impossible de parler de type sérologique, car ces types seraient trop nombreux.

De même l'agglutination par le sérum de convalescent a donné lieu à de nombreux travaux (Bonciu, Smith, Resnikoff et Kerpenstein, René Martin, Ramon, etc...). Ces travaux ne permettent pas d'apporter encore de conclusions définitives.

En dernière analyse, Stevens et Dochez se rallient à la conception de la « mosaïque d'antigènes » formulée par Nicolle et Debains à propos du pneumocoque, et appliquée au streptocoque par Durand et Sedaïllan en 1925, théorie d'une portée générale puisque chaque fois qu'on approfondit la sérologie d'un germe (para-typhique, méningocoque, pneumocoque, etc...), on voit apparaître une quantité de plus en plus grande de types et de sous-types. Elle aboutit à considérer chaque germe comme un agrégat de fonctions antigéniques. Il existe des souches simples contenant un petit nombre de ces fractions et des souches complexes en contenant un grand nombre. Les souches simples constituent des groupes de peu d'unités. Elles ne sont agglutinées que par un petit nombre de sérums strictement spécifiques, et inversement.

De même, les antisérums préparés à l'aide de souches complexes agglutineront de nombreux germes. En effet, deux streptocoques, même de constitution très différente, peuvent être agglutinés par le même sérum s'ils ont une fraction antigénique commune, agglutinée par ce sérum. Et inversement, deux germes de constitution voisine pourront se comporter différemment vis-à-vis d'un même sé-

don, si la fraction antigénique agglutinée par ce sérum ne leur est pas commune.

La conclusion de ces travaux, c'est que l'épreuve de l'agglutination, difficile, délicate, sujette à des causes d'erreurs, fait apparaître dans le cadre des streptocoques hémolytiques de nombreux groupes parmi lesquels celui des streptocoques scarlatineux. Celui-ci est constitué par de nombreux sous-groupes qui semblent reliés par une fraction antigénique qui leur paraît commune sans leur être rigoureusement particulière. De toute façon, les groupes sérologiques cadrent assez mal avec les groupes fondés sur l'aptitude pathogène. Il est donc impossible actuellement de donner une classification sérologique précise des streptocoques hémolytiques par le procédé de l'agglutination.

b) Les caractères de culture et la morphologie ne donnent aucun critère de spécificité.

c) De même, la plupart des auteurs n'ont pu par les « *fermentations des hydrates de carbone* » trouver une formule spéciale au streptocoque scarlatin.

d) « **La réaction de fixation** avec des antigènes streptococciques n'a pas apporté jusqu'à ce jour de données concluantes. Le streptocoque est mauvais antigène (Besredka et Dopter). Ces auteurs en 1904 ont montré la banalité des sensibilisatrices que l'infection par les différents streptocoques hémolytiques fait apparaître dans les humeurs.

Les résultats de Foix et Mallein en 1907, étaient très favorables à la spécificité de la réaction de fixation. Des vérifications ulté-

rieures faites à la clinique des maladies infectieuses sous la direction de notre Maître M. Teissier, par Péliissier, Coste, Rivalier, n'ont fait que confirmer les vues de Besredka et Dopter.

Tout récemment Ciuca est revenu sur ce problème avec des conclusions aussi peu encourageantes. Seuls Cantacuzène et Bonciu accordent à la réaction de fixation une valeur spécifique. Peut-être une méthode plus précise, basée sur l'absorption des sensibilisatrices (Siggaard et Andersen) fournirait-elle des réponses plus satisfaisantes.

La question est compliquée du reste par l'existence au cours de la scarlatine de déviation du complément en présence d'antigènes non spécifiques et très différents : la réaction de Wasserman s'y révèle positive avec les antigènes aqueux (P. Teissier et R. Bénard). Elle est négative avec les antigènes lipoidiques (Béthoux).

B) THEORIE ALLERGIQUE ET ETUDE CRITIQUE DE L'ANTITOXINE SCARLATINEUSE

Nous venons de voir que la spécificité du streptocoque scarlatin, base de la théorie des Dick, ne peut être affirmée actuellement.

A défaut d'un virus associé au streptocoque, dont aucune preuve expérimentale certaine n'a été fournie jusqu'à ce jour, quelques auteurs ont été conduits à se demander si ce ne sont pas des conditions physio-pathologiques spéciales qui donnent à l'infection streptococcique une allure si particulière, au cours de la scarlatine.

Cette conception n'est d'ailleurs pas nouvelle et Schick avait déjà posé la question : la scarlatine est-elle un syndrome toxique comme la diphtérie, ou bien une manifestation « allergique » aux produits streptococciques, survenant sur un terrain sensibilisé ?

Schick se ralliait à la première hypothèse, le syndrome infectieux secondaire traduisant seul à ses yeux un conflit allergique entre l'agent scarlatinogène et l'organisme sensibilisé au moment de la période aiguë. Mais de nombreux auteurs, Benjamin et Witzinger, Kretschmer, Schlossmann et Selma Mayer, etc..., frappés par le début explosif de la maladie, la considéraient comme l'expression d'un choc survenant sur un organisme sensibilisé.

En effet l'intervention de phénomènes allergiques dans la scarlatine, peut se prévaloir d'arguments souvent formulés depuis Schick et que nous empruntons aux exposés récents de Selma Mayer : l'éclosion de la maladie résulterait de la présence dans le sang de lysines capables de libérer l'endotoxine des streptocoques.

Cette conception permet de résoudre bien des difficultés : les notions de « virus introducteur » ou de « spécificité du streptocoque » ne sont plus nécessaires. Seule importe la sensibilisation de l'organisme. L'éclosion de la scarlatine ne dépend plus de l'espèce du streptocoque infectant, mais de l'état momentané de l'intolérance allergique.

— On comprend ainsi qu'un malade atteint d'angine puisse semer autour de lui tantôt des angines, tantôt la scarlatine, suivant la prédisposition momentanée des sujets qu'il contamine.

— On comprend la sensibilité variable selon le moment, pour un même sujet, qui échappera à d'excellentes occasions de prendre la maladie, pour la contracter un beau jour alors qu'il se croyait immun.

— On comprend l'immunité des nouveaux-nés vis-à-vis de la scarlatine. On sait, en effet, qu'un nourrisson de mère scarlatineuse demeure indemne auprès d'elle : n'ayant pu hériter d'anticorps d'une mère réceptive, son immunité ne peut tenir qu'à l'absence de sensibilisation au virus scarlatin. Au contraire les toxines vraies, toxines primaires, manifestent leur activité d'emblée : la réaction

de Schick du nourrisson répète celle de la mère et, quand elle est négative, l'immunité s'explique par transmission passive des anticorps maternels.

D'ailleurs, la clinique vient encore apporter des confirmations à ces vues : la brièveté, la variabilité de l'incubation, qui donnent à la scarlatine une allure si particulière parmi les autres maladies infectieuses, s'expliquent d'elle-même en cas de conflit allergique.

Il est possible d'établir un parallèle entre la scarlatine d'une part et les maladies sériques d'autre part. Dans les deux cas, on retrouve le début brutal, explosif, les vomissements, la chute de la tension artérielle. L'analogie se poursuit au cours de l'évolution : la maladie sérique ne devient sévère que chez des sujets hypersensibles, et là encore les différences de réceptivité expliquent que la gravité varie du tout au tout d'un sujet à l'autre. On retrouve encore dans la scarlatine l'éosinophilie, la tuméfaction des ganglions lymphatiques, signes assez particuliers des réactions anaphylactiques.

Tels sont quelques-uns des arguments invoqués en faveur de la théorie allergique.

Examinant ce problème de plus près, de Groër, élève de Schick, s'est attaché à montrer les dissemblances de l'intoxication diphtérique et de l'intoxication scarlatineuse, et par contre le rapprochement que l'on peut faire entre la toxine scarlatineuse et la tuberculine, poison secondaire agissant après sensibilisation. D'où une étude critique portant sur :

- 1) la toxine et la réaction de Dick ;
- 2) sur l'antitoxine scarlatineuse.

1) *ETUDE CRITIQUE DE LA TOXINE*

a) On savait déjà que toxine diphtérique et toxine scarlatineuse présentent des différences marquées : l'une est thermostable, l'autre thermolabile ; l'une est nécrosante, l'autre simplement hyperémiant ; l'une est active chez l'animal, l'autre n'agit que chez l'homme.

Les comparaisons fournies par les intra-dermo-réactions accentuent encore les dissemblances.

De Groër, étudiant de près la R. d. D., constate qu'elle présente les caractères d'une réaction inflammatoire avec un début rapide une à deux heures après l'injection, une acmé précoce atteinte en moins de 24 heures. La R. de Schick au contraire n'atteint son acmé qu'en 48 heures.

Or, ces caractères inflammatoires : rapidité d'apparition, allure fluxionnaire, disparition prompte, sont précisément ceux de la fausse réaction de Schock. Rien dans leur aspect et leur évolution anatomo-clinique ne distingue la R. d. D. vraie et la fausse réaction de Schick. L'une et l'autre ont les caractères des réactions allergiques. Toutes deux d'ailleurs sont dues à des substances thermostables. Quant à la pseudo-réaction de Dick elle n'a été décrite que par besoin de trouver un parallélisme complet entre les intradermoréactions dans la scarlatine et dans la diphtérie. En fait, rien ne la distingue de la réaction de Dick vraie.

- b) Ce qui souligne encore le caractère allergique de la

R. de D., c'est la façon dont l'influencent certains agents pharmaco-dynamiques : les réactions dues aux toxines vraies sont augmentées par addition d'un vasoconstricteur, l'adrénaline par exemple, et diminués par un vasodilatateur telle que la caféïne. L'effet sur une allergine du type de la tuberculine est inverse. Or, la toxine de Dick se comporte à cet égard comme la tuberculine.

c) Par contre, ce caractère allergique explique les fluctuations, la variabilité de la réaction. L'état de sensibilisation de la peau peut, en effet, changer d'un moment à l'autre sous des influences hyperergiques ou désensibilisantes très nombreuses. On comprend de plus qu'il n'y ait pas de rapport numérique précis entre la quantité de toxine injectée et l'intensité de la réaction produite ; qu'il soit si difficile de fixer l'unité cutanée, la dose Dick, ainsi que de titrer les toxines.

d) La toxine de Dick est donc, pour de Groër, une allergine. De quel type ? Elle peut être assimilée soit aux endoprotéines microbiennes, soit à la tuberculine. La première hypothèse doit être abandonnée à cause des résultats fournis par la réaction de Fanconi (1) qui devient de plus en plus positive au fur et à mesure que la scarlatine poursuit son évolution. Or, la réaction de Fanconi traduit précisément la sensibilisation aux endoprotéines

(1) Il s'agit, on le sait, d'une strepto-réaction, de type allergique qui apparaît chez certains individus sensibilisés aux corps microbiens, à la « substance fondamentale » des streptocoques. Fanconi a montré que cette réaction, négative pendant la première semaine de la scarlatine (avec des exceptions), devient positive à la disparition de l'exanthème, et que son intensité s'accroît après la maladie. Elle varie donc d'une façon exactement opposée à la R. de D.

microbiennes et ses résultats sont exactement opposés à ceux de la R. de D. Par conséquent, le filtrat streptococcique contiendrait une allergine différente, du type de la tuberculine par exemple.

*
* *

Tels sont les arguments que M. de Groër apporte contre la R. de D. en tant que réaction d'immunité. En fait, il est possible de répondre à ces objections. Il est en effet aventureux d'inférer des caractères d'une réaction cutanée à sa cause.

L'absence de période incubatoire ne signifie rien : on possède avec les venins de serpents l'exemple de toxines agissant de façon immédiate. On peut trouver également dans les venins de serpents des exemples de toxines résistant à la chaleur. De même l'allure congestive fugace de la réaction ne permet aucune conclusion et « ce n'est « pas dans les apparences anatomo-cliniques qu'il faut « rechercher la signature des toxines vraies » (Nicolle).

Ce qui distingue le monde des toxines, c'est essentiellement la faculté d'engendrer des antitoxines, et la possibilité pour le sérum des animaux immunisés de transmettre passivement la résistance spécifique.

De Groër est donc amené à une critique sévère de l'antitoxine scarlatineuse et il croit pouvoir démontrer qu'il ne s'agit pas d'une antitoxine vraie comparable à l'antitoxine diphtérique.

2) ETUDE CRITIQUE DE L'ANTITOXINE SCARLATINEUSE

De Groër reprend successivement l'étude de la neutralisation et de l'immunité passive.

Phénomène de la neutralisation.

a) De Groër étudie le pouvoir neutralisateur des sérums de sujets à R. d. D. positive et négative. Il obtient parfois des neutralisations avec les premiers, et de simples atténuations avec les seconds.

La conclusion est que le sérum de sujets à R. de Dick positive peut posséder un pouvoir neutralisateur et que le sérum de sujets à R. de Dick négative, dans la majeure partie des cas, n'est pas capable de neutraliser par centimètre cube une dizaine de doses cutanées.

b) Etudiant ensuite le même phénomène avec les sérums anti-scarlatineux de Vienne et de Varsovie, il constate que la neutralisation des toxines homologues est inconstante. Or ces sérums s'étaient montrés actifs au point de vue thérapeutique.

L'irrégularité des réponses montre donc, pour de Groër, qu'il ne s'agit pas d'antitoxine vraie, et que tout dépend des modifications de réceptivité d'un sujet à l'autre.

c) Vient ensuite l'étude de « l'inhibition temporaire » que l'on constate au cours de certaines neutralisations.

Il s'agit, on le sait, du phénomène suivant : l'injection intra-dermique d'un complexe toxine-antitoxine ne donne parfois aucune réponse dans les délais normaux (24 heures) ; la toxine semble neutralisée. Mais au bout de 48 heures une réaction positive apparaît comme si le complexe toxine-antitoxine se dissociait, la toxine libérée retrouvant son activité. Or, pour de Groër, ce phénomène est contraire à toutes les données sur les complexes toxine-antitoxine. La dissociation de ces complexes étudiée par lui-même, ainsi que par Grassberger, ne se produit jamais spontanément, mais seulement, *in vitro*, sous l'action d'agents chimiques. Dans l'organisme, au contraire, il n'existerait pas de force capable de scinder la combinaison.

d) Des substances non spécifiques peuvent, mélangées à la toxine de Dick, modifier les réponses.

— Réactions augmentées par l'omnadine (1 essai).

par le sérum antidiphtérique (2 essais).

— Réactions diminuées avec le peptone de Witte à 5 %
(1 essai).

Ce phénomène de la neutralisation apparaît donc, pour de Groër, comme très irrégulier, entaché d'anomalies (inhibition temporaire), et pouvant être réalisé par des substances non spécifiques.

Immunité passive (étude critique).

Reprenant l'étude de l'immunité passive, de Groër aurait constaté que le sérum anti-scarlatineux injecté par voie générale ne fait pas disparaître la sensibilité de la

peau à la toxine scarlatineuse, autrement dit ne fait pas virer la R. de Dick. Il ne ferait que l'atténuer.

De plus, il étudie la rapidité de l'action du sérum sur l'intra-dermo-réaction toxinique. Pour cela, il pratique chez le même sujet des intra-dermo quelques heures avant l'injection sérique, au moment de l'injection, et après l'injection. Cette méthode donne avec la toxine diphtérique des résultats absolument nets : toutes les réactions faites à partir de l'injection de sérum sont éteintes. On peut même observer un effet rétro-actif, les intra-dermo antérieures à l'injection de sérum étant nettement atténuées et cela d'autant plus qu'elles sont plus proches de l'injection sérique.

Effectuant les mêmes recherches pour l'antitoxine scarlatineuse, il aboutit à des résultats sensiblement différents : il observe, en particulier, dans un cas, un renforcement transitoire de la réaction, après l'injection sérique. Cet effet « ergotrope » du sérum anti-scarlatineux sur l'intra-dermo, est suivi d'un affaiblissement, mais peu marqué.

Or, la réaction ergotrope ne s'observe pas avec les toxines vraies. Elle est à rapprocher par contre de l'activation observée par divers auteurs (Jadassohn et ses élèves, Fellner, Lowenstein, dernièrement en France de Potter, Salomon et Valtis), de l'intradermo réaction tuberculinique par mélange de la tuberculine avec le sérum de divers sujets ou le sérum antituberculeux.

C'est pour de Groër un nouvel argument en faveur du rapprochement de la toxine scarlatineuse et de la tuberculine.

*
* *

Dans toute cette argumentation développée par M. de Groër, il nous faut d'abord mettre à part deux séries de faits :

Les résultats obtenus dans l'épreuve de la nœutralisation *in vitro* d'une part ;

— d'autre part, l'épreuve de l'immunité passive.

Les expériences de M. de Groër à ce double point de vue sont en contradiction avec celles de la majorité des auteurs. L'accord est à peu près unanime pour reconnaître que ces deux épreuves donnent des résultats très nets. Nos propres essais nous permettent d'affirmer que des échecs tels que ceux qu'il rapporte sont exceptionnels. La seule hypothèse plausible est donc qu'il s'est servi de deux sérums expérimentaux inactifs.

Ces deux critiques sont les plus graves et elles ne peuvent être retenues.

— Les résultats obtenus dans cette même épreuve de neutralisation avec les sérums de sujets à R. de D. positive ou négative ne peuvent étonner beaucoup. Nous avons vu qu'il n'y a pas un parallélisme rigoureux entre la réceptivité cutanée et l'état d'immunité humorale. Or, les expériences de M. de Groër ont été faites avec quatorze sérums seulement. D'un aussi faible nombre d'expériences, il est impossible de tirer une loi générale.

— Le phénomène de l'inhibition temporaire apparaît à de Groër comme incompatible avec l'idée d'une combinaison toxine-antitoxine.

En réalité, il existe de grandes variations dans la solidité de ces complexes. De Groër formule une loi générale en se basant sur le comportement de la toxine et de l'antitoxine diphtérique. Le fait que dans ce dernier cas la combinaison toxine-antitoxine soit stable ne prouve pas que les autres combinaisons du même genre le soient autant. L'inhibition temporaire dépend en grande partie de l'activité de l'antitoxine. Avec un sérum très actif elle ne survient que rarement.

— L'action de substances non spécifiques sur le filtrat streptococcique est intéressant, mais elle ne prouve pas qu'il ne soit pas toxique. Elle peut suggérer l'association possible de phénomènes allergiques.

Quant à l'action « ergotrope » obtenue dans un seul cas, il est évident qu'on ne saurait tirer un enseignement de cette unique observation.

En fait, en tenant compte des irrégularités de la R. de Dick et de l'activité du sérum anti-scarlatineux (moindre comparativement que celle du sérum antidiphtérique) il est nettement prouvé que ce sérum contient une antitoxine légitime et spécifique.

Nous avons néanmoins tenu à vérifier de nouveau, après bien d'autres auteurs, l'action extinctrice *in vivo* du sérum antiscarlatineux sur la R. de Dick. (Cet effet prophylactique venait d'ailleurs d'être confirmé par MM. R. Martin et Laffaille).

Dans une première série, nous avons constaté chez dix enfants, dont la Réaction de Dick était très positive, l'extinction nette et franche de cette réaction 24 heures après.

l'injection de 20 cc. de sérum antiscarlatineux de l'Institut Pasteur.

Dans une deuxième série, nous avons constaté l'inactivité totale du sérum antidiphtérique dans les mêmes conditions.

Enfin, nous avons recherché l'action hyperergique, « ergotrope » de de Groër.

Chez trois sujets des intra-dermo-réactions ont été pratiquées :

— 24 heures, 6 heures, 3 heures, avant l'injection sérique

— Simultanément....

— 3 heures, 18 heures, 24 heures après....

Les résultats obtenus sont les suivants : toutes les intradermo pratiquées à partir de l'injection sérique (y compris l'intra-dermo simultanée) sont éteintes. On constate de plus un effet rétroactif net et les intra-dermo pratiquées 12 h. et 6 h. avant l'injection sont diminuées environ de moitié (12/6 en moyenne au lieu de 20/19). Nous n'avons pas observé d'action ergotrope. En somme, la marche de l'extinction est comparable à celle que de Groër obtient avec le sérum antidiphtérique.

*
* *

Au total, de cette discussion sur les recherches de M. de Groër, il reste que la R. de D. dont on connaît l'infidélité, présente, quand on l'étudie attentivement, certains caractères qui font penser à une origine allergique.

Mais la longue critique de M. de Groër, visiblement inspirée par la nécessité de prouver l'inexistence de l'antitoxine scarlatineuse ne nous semble pas atteindre son but.

— *L'existence de cette antitoxine demeure fondée sur l'étude expérimentale (extinction, neutralisation, immunité passive) et sur les résultats thérapeutiques. Par conséquent, si l'allergie joue un rôle dans la scarlatine, il ne peut s'agir de phénomène allergique pur.*

C) CONCEPTIONS ACTUELLES AU SUJET DE L'ANTITOXINE SCARLATINEUSE

Nous avons vu que la théorie allergique s'appuie sur des arguments impressionnants. Elle rend compte de l'allure brutale, explosive, de la scarlatine, de l'intensité des phénomènes nerveux, de la variabilité de la période d'incubation, de l'eosinophilie, de la défervescence. Elle explique la non réceptivité du nourrisson par un véritable état d'anergie vis-à-vis du filtrat streptococcique. De même, elle permet d'interpréter les anomalies, les infidélités de la Réaction de Dick, telles que les a minutieusement analysées de Groër. Par le rôle considérable accordé au terrain, elle permet de comprendre la réceptivité capricieuse des sujets, ainsi que l'allure en apparence spécifique de la scarlatine, si différente des autres streptococcies.

Mais la théorie allergique pure n'explique pas tout.

— Elle ne peut rendre compte de l'immunité scarlatineuse : la proportion des Réactions de Dick positives devrait croître avec l'âge et c'est exactement l'inverse que l'on constate.

— Elle ne peut expliquer l'existence de l'antitoxine scarlatineuse ; or, nous pensons avoir établi ce dernier point sans conteste par notre étude biologique et clinique.

En somme, ni la théorie toxinique pure, ni la théorie allergique exclusive ne sont satisfaisantes. Tout se passe comme si, dans la scarlatine, il y avait une association de l'élément allergique et de l'élément toxinique, asso-

ciation dont on connaît d'ailleurs d'autres exemples et on sait que immunité et allergie peuvent aller de pair.

A l'heure actuelle, une conception séduisante a été formulée par Dochez. En empruntant aux deux hypothèses certains de leurs éléments, elle permettrait d'arriver à une physiopathologie cohérente de la scarlatine, dans le cadre de l'étiologie streptococcique. La scarlatine résulterait bien d'un conflit allergique entre un organisme sensibilisé et les produits solubles de certains streptocoques. Mais, de plus, ces produits solubles seraient doués de propriétés vaccinales, ce qui les différencierait d'une allergine simple comme la tuberculine. Les expériences fort intéressantes de Dochez portant sur la sensibilisation et l'immunité progressive d'animaux de laboratoire vis-à-vis de la toxine streptococcique, d'autres expériences homologues effectuées par Cooke sur le nourrisson paraissent apporter à ces vues nouvelles des arguments de valeur. Il n'entre pas dans notre sujet de développer ces théories que l'on trouvera plus complètement exposées dans le rapport de notre Maître, M. Teissier, au Congrès de Médecine de Montpellier. Nous tenions néanmoins à les évoquer, car de la conception exacte que l'on se fait de la toxine streptococcique découle celle qu'on doit adopter au sujet de l'antitoxine.

Cette dernière serait bien une antitoxine comme toute notre étude tend à le démontrer. Seule lui serait particulière son origine aux dépens d'une « *toxine secondaire* », d'une toxallergine.

CONCLUSIONS

1) Il est toujours possible de contester les résultats des statistiques favorables au sérum et de mettre en doute le caractère de malignité des scarlatines traitées et guéries.

C'est pourquoi les arguments tirés de l'étude biologique du sérum ont une grande importance. Ces arguments reposent sur trois épreuves :

- Neutralisation du filtrat streptococcique.
- Extinction de l'exanthème.
- Possibilité de transmettre l'immunité passive.

Ces trois épreuves sont d'observation facile et confirmées par la majorité des auteurs. Elles permettent d'affirmer que le sérum anti-scarlatineux possède un pouvoir antitoxique spécifique contre le filtrat streptococcique.

Elles ont, de plus, servi de base à des méthodes de titrage de ce pouvoir antitoxique, méthodes d'une précision relative, il est vrai, mais néanmoins suffisantes dans la pratique.

Enfin, le sérum de convalescent possède également un

pouvoir antitoxique appréciable quoique très inférieur à celui du sérum antiscarlatineux.

2° Le nombre des documents plaidant en faveur de l'efficacité du sérum anti-scarlatineux ne permet guère de contester l'action de ce sérum dans les formes malignes de la maladie.

Les observations recueillies à la clinique des maladies infectieuses confirment les résultats que l'on trouve exposés dans de nombreux travaux.

— Efficacité du sérum sur le syndrome toxique du début de l'affection.

— Inactivité sur les complications septiques.

— Nécessité d'intervenir précocement et à doses suffisantes.

Ces règles permettent d'obtenir des guérisons dans des cas paraissant désespérés.

Mais à côté de succès incontestables, il faut noter des échecs. Fait à temps, à doses suffisantes, et sans que l'on puisse incriminer de complications septiques, le sérum reste parfois sans action sur le syndrome toxique. Dans la série d'observations que nous rapportons, ces échecs ont atteint un pourcentage de 13 %.

Le sérum de convalescent nous a semblé nettement moins actif que le sérum expérimental, ainsi que l'étude biologique le faisait prévoir (28 % d'échecs imputables au sérum).

3° L'existence d'une antitoxine scarlatineuse semble

donc difficilement contestable. Les hypothèses sur la physio-pathologie de la scarlatine ne peuvent pas ne pas en tenir compte. Peut-être, la sensibilisation aux produits streptococciques joue-t-elle un rôle dans l'apparition de la maladie ? Même dans ce cas, à côté de ces phénomènes d'ordre allergique, il faut faire une place à un processus toxinique vrai capable de provoquer une réponse antitoxique et de rendre compte de l'immunité dans la scarlatine.

Vu : le Doyen,

ROGER.

Vu : le Président de la thèse,

TEISSIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de la Faculté de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALDERSHOFF. — **Toxing et Antitoxine scarlatineuse**. Anal. in Am. Méd. Ass. 1925, p. 1.744.
- ALEXANDER JOE. — **A clinical study of the Dick Test**. Lancet 1925, II. p. 1.321.
- ALEXANDER JOE et SWYLE. — **A study of passive immunisation in Scarl. fever**. Lancet 1929, 26 janvier p. 179.
- ANDERSEN (SIGGAARD). — **Recherches sérologiques sur les streptocoques en particulier sur ceux de la fièvre scarlatine**. Soc. Danoise biolog. in C. R. soc. biol. t. 43 — 1925, p. 1.690.
- ANDERSON et LEONARD. — **Scarlet Fever antitoxin**. Amer J. of. Méd. sc. Septembre 1926.
- ANDREWS and HORDER. — Lancet, 1906, T. II, p. 708, 775, 852.
- AUDO KURAUCHI et OZAKI. — **Studies of the toxins of hemolytic streptoc.** J. of. Immunology : Mai 1928, N° 3, p. 191 et 217.
- BIRKHAUG, ROCHESTER. — **Erysipelas, immunization with soluble toxin from streptococcus Erysipelas against recurrent attacks of erysipelas**. J. of. the Americ-Med. Ass. 1927, T. 88, p. 885.
- BIRKHAUG. — **Scarlet. fever. Use for convalescent scarlet fever serum and Dochez antistreptococcic-sérum for treatment : John Hopkins Hospital Bull.** Février 1925, p. 134.
- **The relation of streptocci to scarlet fever and its complications**. Brit. Med. J. 1926, II., p. 516.

- A BERGE. — **Pathogénie de la scarlatine.** Thèse Paris 1895.
- BESREDKA. — **Existe-t-il un ou plusieurs streptocoques ?** Bull. Institut Pasteur. 1904, p. 657 et 689.
- BESREDKA et DOPTER. — **Contribution à l'étude du rôle des streptocoques dans la scarlatine.** Ann. Inst. Past. 23 — 1904 — p. 373.
- BESREDKA. — **Sérums antistreptococciques.** Ann. Inst. Past., 1904, p. 363.
- BIE, LARSEN et ANDERSEN. — **Sérothérapie de la Scarlatine.** Acta Medica Scandinavica, 30 avril 1927, p. 238.
- BLAKE, TRASK et LYNCH. — **Treatment of scarlet fever with scarlatinal antistreptococcic serum.** Journ. of the Amer. med. Assoc., 1^{er} Mars 1924, p. 172.
- **Treatment of scarlet fever with scarlatinal antitoxin.** Ibid., 23 mars 1925, p. 1596.
- BLAKE et TRASK. — **Therapeutic value of scarlatinal antitoxine.** New-York states Journ. of. Med., 15 Déc. 1925, p. 1093-1099.
- BLAKE. — **Schlutz — Chariton-réaction.** Lancet, 3 septembre 1927, p. 495.
- BLISS. — **A biological study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever.** Bull. John Hopkins Hosp., mai 1920, p. 173.
- **Studies on the biology of streptococcus.** Journal of experimental Medic., 1^{er} novembre 1922, p. 575.
- BLY. — **Treatment of scarlet faver.** New-York states, Journ. of Med., 1^{er} avril 1926, p. 309.
- BONCIU. — **Sur la fréquence et les caractères de spécificité des streptocoques hémolitiques isolés chez les scarlatineux.** Soc. Roum. de Biologie in C. R. Soc. Biol. 93, 1925, p. 722.
- BOKAY (von), JOHANN. — **Ueber die Bekämpfung des Scharlachs mittels des Dick' schen verfahrens.** Monat. f. Kinderh, 1926, p. 294-308.

- Ueber die Dick'sche Reaktion und die aktive Immunisierung gegen scharlach.** Deutch. med. Wochensch. 1926, n° 30, p. 1050.
- BODE.** — **Die Behandlung des Scharlachs mit intra-muskulären Injektionen mit scharlach — konvaleszenten serum.** Jahrb. f. kinderh. 1925, p. 354.
- O. BRIEN et OKELL.** — **Some problems connected with the Dick-Test.** The Lancet, 26 décembre 1925, p. 1327.
- Discussion on the serum treatment of Scarlet fever.** Reprinted from the proceeding of the Royal Soc. of Med., 1927, T. 20, p. 155, 163.
- BEN SCHABETAL.** — **Scharlach heilserum bei Erysipel.** M. m. W., 1927, p. 1015.
- BENSON et MACIFER.** — **The treatment of scarlet fever with specific serum.** Edimbourg, med. j., 1926, n° 12, p. 701-707.
- BORMANN.** — **Observations de scarlatineux traités avec le sérum de la fondation de Behring de Marburg.** Deuts. med. Woch., 8 juillet 1927.
- CANTACUZENE et BONCIU.** — **Agglutinabilité acquise au contact des filtrats scarlatineux par les bacteries chauffées à 60°.** C. R. Acad. Sciences, t. 184, 20 et 27 juin 1927.
- COOKE.** — **The cause of the development of immunity in scarlet fever.** Am. J. dis. Child., t. 35, n° 6, p. 983, 1928.
- CASTEX et GONZALEZ.** — **La sérothérapie de la scarlatine.** La Prensa Medica Argentina, 20 novembre 1927.
- CIUCA, CRACIUNESCU et BAHOV.** — **Traitement de la scarlatine par le sérum de convalescent.** Arch. Roum. de path. expériment. et de microbiol. T. 1, n° 2, 1928, p. 271.
- CIUCA, BALTEANU, GHEORGHIU.** — **Fixation de l'alexine dans la scarlatine.** C. R. Soc. Biol. 1927. T. 97 p. 1,433.
- CIUCA, CRACIUNESCO.** — **Interprétation du phénomène d'extinc-**

- tion de Schulz-Charlton dans la scarlatine. C. R. Soc. Biol., 1926, p. 894, t. 94.
- CHEN. — **New antiscarlatinal serum.** An. in J. Am. Med. Ass., 1926, L, p. 152.
- COSTE F. — **Le sérum antiscarlatineux.** Pratique méd. franç., déc. 1928, n° 12, p. 557.
- COSTE F. et PETRIC J. — **Les réactions d'immunité dans la scarlatine.** Paris Médical, 12 janvier 1929, p. 45.
- CUSHING. — **Results of use of scarlet-fever antitoxin.** Journ. of the Canadian med. Ass., 1^{er} août 1926, p. 936.
- DEBRE, LAMY, BONNET. — **Etudes et réflexions sur la réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine.** Ann. de Méd., 1926, T. XIX, p. 457.
- DEBRE, LAMY, BONNET. — **Valeur pour le diagnostic et le traitement de la scarlatine d'un sérum préparé suivant les principes de G. F. et G. H. Dick. Mode de préparation et dosage du sérum.** Soc. Méd. Hôp., 11 février 1927.
- Les découvertes récentes sur l'étiologie, la prophylaxie et le traitement de la scarlatine.** Gazette méd. de Paris, 15 mai 1927, p. 259.
- DEICHER. — **Zur serumtherapie des Scharlach.** C. R. Congrès Russo-Allemand de la scarlatine. Königsberg, 1928, p. 205.
- DANILEWITCH. — **Sérothérapie bei scarlach.** C. R., Congrès russo-allemand de la scarlatine, Königsberg, 1928, p. 233.
- DAVIES. — **Post Scarlatinal Immunity after antitoxin treatment.** Anal. in J. Amer. Med. Ass., t. 88, p. 868 (1927).
- G. F. et G. H. DICK. — **Therapeutic results with concentrated scarlet fever antitoxin. Standardization and dosage of the antitoxin.** Journ. of the Amer. med. Assoc., 14 mars 1925.
- The etiology of the scarlet fever.** Jour. Am. med. Ass., 25 janvier 1924, p. 301.
- A scarlet fever antitoxin.** Journ. Am. med. Ass., 12 avril 1924.

- Resume of the litterature on scarlet fever.** Am. J. of diseas. of cheld. 1924, n°4, p. 484.
- DOCHEZ et STEVENS. — **Die Allergische theorie der akuten scarlach fieber symptom.** C. R. Congrès Russo-Allemand de la scarlatine, Königsberg, 1928, p. 75.
- DOCHEZ A. R., M. D. — **The signific of streptococcus hemoliticus in scarlet fever and the preparation of a specific serum.** J. Am. Med. Ass., 1924, p. 542.
- DURAND et SEDAILLAN. — **Classif. serolog. des streptocoques hémolytiques.** C. R. Soc. biolog., 24 mars 1923, p. 792.
- DYER. — **Application of the Ramon Flocculation principle to the titration of scarlet fever streptococcus toxin and anti-toxin.** Publ. Health Reports, 1925, p. 1543.
- ELEY. — **Scarlet fever antitoxin.** Report of 465 cases, Am. J. diseases of children, janvier 1928.
- FOIX et MALLEIN. — **La réaction de Bordet-Gengou vis-à-vis du strepto. de la scarlatine.** Pr. Med., 1907, p. 770.
- FRIEDEMANN et DEICHER. — **Transmission de la scarlatine.** D. M. Woch., 1926, 12 décembre, p. 2147.
- **Die serumthérapie des scharlachs.** Deut. Med. Woch. 18 mai 1928, p. 813.
- FANCONI. — **Die Reaktions fähigkeit der Scharlachhaut auf abgetöte streptokokken.** Yarb. f. kinderrh, 1924, p. 77.
- GARDNER ROBB. — **Specific antitoxin in the treatment of scarlet fever.** Brit. med. journ., 1926, 1, p. 11.
- GORDON, BERNBAUM, SCHEFFIELD. — **Convalescent and anti-toxin serum in scarlet fever.** J. Am. Med. Ass., T. 90, n° 20, 19 mai 1928.
- GRAHAM. — **The Dick test.** Public health Journ. 1925, n° 1, p. 7-12.
- VON GROER. — **Rapport du Congrès russo-allemand de la scarlatine,** Königsberg, 1928, p. 459.

- Des Scharlach problem.** Kl. W., 23 avril 1929, p. 776.
- HARRIES, HERVEY and FELLOWES. — **The prophylactic value of scarlet fever antitoxin.** Brit. med. journ., 22 mai 1926, p. 864.
- HARTWICH. — **Sérothérapie de la scarlatine.** Deutch. Archiv. d. Kl. Med., février 1929.
- HOKE et KETTNER. — **Erfahrungen über das höchster scharlachs streptokokken serum.** M. Kl., 1926, p. 912.
- HUSLER. — **Erfahrungen über das neue Scharlachserum beim kinde.** Münch. med. Woch., 29 avril 1927, p. 707.
- JOHAN. — **Erfahrungen und der Dick' schen scharlachhaut probe und der prophylactischen Immunisierung.** Deutch med. Woch., 1926, n° 31, p. 1296.
- YUNDELL. — **Erfahrungen mit antitoxinschen Scharlach serum.** Acta pediatri, 1927, p. 463-480.
- KAUDOROWITSH. — **Dick — antischarlachserum.** Therap. der Gegenw. 1927, p. 478.
- KINLOCH, PARLEUR, SMITH, TAYLOR. — **The new knowledge of diphtheria and scarlet fever and its application in hospital practice.** J. of Hyg. 1927, 26, p. 327.
- KIRBRIDE et WHEELER. — **Study of the reactions between toxin and antisera produced with hemolytic streptococci.** J. of Immun. Nov. 1928, p. 539.
- KIREEW. — **Die serum und vaccine behandlung der scharlach.** Rapport du congrès de la scarlatine, Königsberg, 1928, p. 223.
- KITZHOPE. — **The Prophylactic value of scarlet fever antotixin.** British med. journ., 30 janvier 1926, p. 214.
- KLIMA. — **Unsere Erfahrungen mit dem scarlach-heilserum der Marburger Behring werke.** Münch. Med. Woch. 1927, W° 2, p. 55.

- KOCH. — **Ueber serumtherapie bei Scharlach**, Arch. f. Kinderh., 1918, b. 66.
- KORSCHUN-KRESTOWNIKOWA und TSCHERNY. — **Zur frage nach der Auswertung des Scharlachserums**, R. d. Congrès de Königsberg, 1928, p. 219.
- KRAUSE. — **Ein mit serum der Marburger Behringwerke behandelter scharlach fall**, Münch. med. Woch., 1927, n° 1, p. 27.
- KUNDRATITZ. — **Zur aetiologie des Scharlachs**, Mediz. Klin., 1926, p. 1.105.
- LANGER. — **Die scharlach épidémie 1923-1924 in Brünn und die scharlachrekonvaleszent-serum**, Münch. med. Woch., Janvier 1925, p. 47-50.
- LENTHE. — **Erfahrungen mit den scharlach serum behändlung**, D. M. W. 1927, n° 8, p. 313.
- LESNÉ et Mlle DREYFUS-SÉE. — **Contribution à l'étude de la réact. de Dick**, Soc. med. Hôp., 19 mars 1926, p. 452.
- LAMY. — **La réact. de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine**, Th. Paris 1927.
- LAUTIER et Mlle DREYFUS. — **Quelques résultats du traitement spécifique de la coqueluche**, Soc. med. du Bas-Rhin, 29 mars 1927.
- LEVADITI. — **La scarlatine expérimentale**, Biol. méd. 11^e année, N° 1, Janvier 1913.
- LOEDERICH et BORY. — **La R. de Bordet-Wassermann dans la scarlatine et la rougeole**, Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. 1919, p. 504.
- MARIE P. L. — **Le Phénomène d'extinction de Schultz-Charlton et le diagnostic de la scarlatine**, Pr. Méd., 17 déc. 1921.
- MARTIN R. — **Contribution à l'étude de la scarlatine**, Th. Paris 1927.
- MARTIN et LAFAILLE. — **Essais de prophylaxie de la fièvre scarlatine par le sérum A. S.**, Soc. de Pédiatrie, 10 juillet 1928.

- **Action de produits scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité des streptocoques non scarlatineux et de divers autres microbes par le sérum de convalescent de scarlatine.** C. R. Soc. Biol. 1926, p. 284.
- MIRONESCO et FARGAS. — **Recherches sur l'action de l'antitoxine scarlatineuse.** Bull. de Acad. de Méd., 6 juillet 1926, p. 30.
- MIRONESCO et SAGER. — **L'emploi du sérum de convalescent dans le traitement de la scarlatine.** Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp., 27 janvier 1922.
- MOSER. — **Ueber die Behandlung des scharlachs mit einem scharlach streptokokken serum.** Wien. Klin. Woch., 1902, p. 1.053.
- MOUZON. — **La scarlatine est-elle due à un streptocoque spécifique ?** Pr. Méd., 2 août 1924.
- **La sérothérapie dans la scarlatine,** Pr. Méd., 11 juin 1927, p. 471.
- NICOLLE, CONSEIL et DURAND. — **L'agent de la scarlatine.** C. R. Acad. des sciences, N° 17, 26 avril 1926, p. 1.002.
- NICOLLE, CESARI et JOUAN. — **Toxines et Antitoxines,** Paris, Masson 1919.
- NICOLLE, CONSEIL et DURAND. — **Recherches expérimentales sur la scarlatine.** Arch. Inst. Past., 15 sept. 1926.
- NOBECOURT, R. MARTIN, BIZE et LAFAILLE. — **Sérothérapie antiscarlatineuse.** Pr. Méd. 1928, N° 76, p. 1.023.
- OCHSENIUS. — **Erste Erfahrungen mit dem Scharlach serum der Marburger Behringwerke.** Münch. Méd. Woch., 11 juin 1926, p. 984.
- PARISH et OKELL. — **La titration de l'antitoxine de la scarlatine sur le lapin.** J. de Path. et Bact., 1927, N° 3, p. 521.
- PARK et DAVIS. — **Treatment of scarlet fever by refined and un-**

- refined antitoxin sérum.** Journ. of the Am. Méd. Ass., 23 mai 1925, p. 1.595.
- PAUTZ et CSOMA. — **Relations entre la R. de D. et le taux d'antitoxine dans le sang.** Jahrb f. kind., avril 1928.
- PETERS et ALLISON. — **Some observations on the Dick test** Brit. méd. J. 7 juillet 1928.
- RAMON, MARTIN et LAFAILLE. — **Injection au cheval d'antigène du streptoc. dit scarlatineux.** C. R. Soc. Biol., 1928, p. 729.
- **De quelques propriétés du sérum chez les chevaux injectés avec des antigènes du streptocoque dit scarlatineux.** Soc. Biol. 1928, p. 731.
- **Contribution à l'étude de l'immunité vis-à-vis des streptocoques dits scarlatineux.** C. R. Acad. Sciences, 21 mai 1928.
- RAMON, FRASER, MARTIN, LAFAILLE. — **Réaction de flocculation et filtrat du streptocoque dit scarlatineux.** C. R. Soc. Biol. 1928, T. 99, p. 734.
- ROBB. — **Specific antitoxin in treatment of scarlet fever.** Brit. méd. journ. 2 janvier 1926, p. 11.
- ROHMER. — Soc. Méd. de Strasbourg, 10 juillet 1926.
- SACQUÉPÉE et LESBRE. — **Toxines des streptocoques hémolytiques et R. de Dick.** C. R. Soc. Biol. T. 97, p. 27.
- BEN SCHEBETAI. — **Scharlach Heilserum bei Erysipel.** Münch. Méd. Woch, 1927, N° 24.
- SELMA MAYER. — **Der scharlachs anaphylaktisches phänomen.** D. Med. Woch, 1923, p. 589.
- SATAKA. — **Streptococcus in scarlet fever.** J. Orient Med., mars 1927.
- SCHOTTMULLER. — **Zur sérothérapie des scharlachs.** Kl. W. 1927, N° 36 p. 1.092.
- STEVENS et DOCHEZ. — **Studies on the biology of streptococcus.** Journ. exp. med. t. 43, mars 1926.

SZIRMAI. — « **Aetiologie, Prophylaxie, und therapie des Scharlachs** » Méd. Kl., N° 5, p. 153.

SMITH et TAYLOR. — **The Dick Test scarlet fever patients and in normal individuals.** Journ. of. hygien, 1926, N° 1, p. 90.

STANLEY, BANK et MACKENZIE. — **Intra-veinous antitoxin in scarlet fever.** Lancet 1929, 23 février, p. 381.

P TEISSIER. — **Nouveau traité de Médecine**, Tome II.

P. TEISSIER et RENÉ BÉNARD. — **Recherches sur la réaction de Wassermann dans la scarlatine.** C. R. Soc. Biol., 12 fév. 1910, p. 272.

TODOROWITCH. — **La valeur thérapeutique du sérum A. S.** An. in Presse Médicale, 18 Déc. 1926, p. 203.

YOANNOVITCH. — **L'efficacité du traitement de la Scarlatine par le sérum Anti-Scarl. de Dick.** Dochez, Bull. de l'Office intern. d'hyg. publique, 1926, N° 11.

ZÖLLER. — **Essai de sérothérapie anti-toxique dans la scarlatine.** Bull. soc. méd. Hôp., 4 Fév. 1927, p. 115. — Presse médicale, N° 25, 26 Mars 1927, p. 385.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
HISTORIQUE.. .. .	15
I) Etude expérimentale de l'antitoxine scarlatineuse..	25
Extinction.. .. .	27
Neutralisation.. .. .	33
Dosage par l'animal.. .. .	38
Epreuve de l'immunité passive	39
Floculation.. .. .	40
II) La sérothérapie antiscarlatineuse.. .. .	43
1° Sérum expérimental.. .. .	43
Doses	47
Sérums et complications.. .. .	48
Echecs de la sérothérapie	51
2° Sérum de convalescent.. .. .	76
Sérothérapie préventive.. .. .	88
Chocs et sérums.. .. .	89
III) Nature et mode d'action de l'antitoxine scarlatineuse..	91
Sérum antistreptococcique et sérum antiscarlatineux.. .. .	93
Agglutination	98
Etude critique de l'antitoxine (de Groër).. .. .	102
Conceptions actuelles sur la nature de l'antitoxine	115
CONCLUSIONS.. .. .	117
BIBLIOGRAPHIE.. .. .	121

JOUVE & C^{ie}, Imprimeurs-Editeurs, 15, Rue Racine, PARIS. — I. M. I.
